Das maligne Melanom

von

Vera-Andrea Baucke

aus Breslau

1967

1967 # 292

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535718_0015

Aus der Chirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Das maligne Melanom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Vera-Andrea Baucke
aus Breslau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. med. Wetterer

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Hermann Bünte

Korreferent: Prof. Dr. med. Gerd Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Oktober 1967

Hiermit danke ich dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik, Herrn Prof. Dr. G. Hegemann, für seine freundliche Genehmigung zur Auswertung des Themas in seiner Klinik.

Herrn Oberarzt Dr. med. H. Schaudig danke ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen zur Gestaltung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.Doz. Dr. med. H. Bünte für die Übernahme der Arbeit und die Erstellung des Referates.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

Seite:

A. Einleitung 1

B. I. Pigmentgeschwülste 3

1. Einteilung nach dem klinischen Erscheinungsbild 3
   a. Maligne
   b. Semimaligne
   c. Benigne
2. Einteilung nach dem histologischen Erscheinungsbild 9
3. Histogenese 13
4. Melanogenese 16

II. Methodik als Begründung, Gang und Zielsetzung der Arbeit 17

III. Untersuchung der Patienten mit malignem Melanom 2o

AA. Krankengut

1. Jährlicher Patientenzugang 2o
2. Diagnose 22
   a. Probeexcision
   b. Zytodiagnostik
   c. Melaninproben im Harn und Geschwulstgewebe
   d. Feststellung der malignen Entartung durch Untersuchung des Harns, Serums und des Geschwulstgewebes
3. Fehldiagnosen 27
   a. Klinisch
   b. Histologisch
4. Stadien 29
5. Geschlecht 31
6. Alter 33
7. Rasse 38
8. Häufigkeit 39
9. Lokalisation 4o
1o. Heredität 46
11. Ätiologie 46
12. Symptomatologie 52
   a. Malignitätszeichen
   b. Metastasen
13. Ursachen der malignen Entartung 56
   a. Trauma
   b. Entgleisung des Melaninstoffwechsels
   c. Hormonelle Einflüsse
   d. Sonnenbestrahlung
14. Verhalten der malignen Melanome im Vergleich zu anderen Blastomen 61
15. Metastasierung 63

Seite:

BB. Therapie 65

1. der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen..... 67

a. Chirurgisch 67
aa. Excision
bb. Lymphknotenausräumung

b. Strahlentherapeutisch..... 73

c. Kombiniert chirurgisch - strahlentherapeutisch..... 74

d. Zytostatisch..... 77

2. Literatur zu den einzelnen Therapiearten 81

a. Zur chirurgischen Therapie 81
aa. Zur Excision
bb. Zur Lymphknotenausräumung

b. Zur Strahlentherapie..... 82

c. Zur Strahlentherapie kombiniert mit chirurgischem Vorgehen 83

d. Zur Behandlung mit Zytostatika..... 83

e. Zur sonstigen Therapie..... 84

3. Diskussion der Therapieergebnisse..... 85

a. in der chirurgischen Universitätsklinik 85

b. in der Fachliteratur..... 92

4. Todesursachen 97

C. Zusammenfassung..... 98

D. Literaturverzeichnis

A. Einleitung

Es wäre verfrüht, eine exakte wissenschaftliche Definition des Begriffes "Melanom" an den Ausgangspunkt dieser Erörterung zu stellen. In diesem Kapitel soll vielmehr der Versuch unternommen werden, die verschiedenen Bezeichnungen, Umschreibungen oder Begriffsbestimmungen für jenes Krankheitsbild zu finden, für das die derzeitige medizinische Terminologie das Wort "Melanom" verwendet.

Der erste Bericht über melanotische Läsionen wird HIPPOKRATES im 5. Jahrhundert v. Chr. zugeschrieben. Im Jahre 1812 stellten BAYLE und CAYOL die "ulcères cancéreux" und den "cancer mélanique" als besondere Abart des Krebses auf. Die Bezeichnung "Melanoma" wurde von CARSWELL im Jahre 1838 eingeführt, worunter er die Gesamtheit der gut- und bösartigen Pigmentgeschwülste verstand. 1861 beschrieb EISELT einige Fälle von schwarzen Tumoren, nachdem LAENNEC diesen seltenen Krebs als "la melanose" bezeichnet hatte. 1872 erscheint eine Abhandlung von Moritz KAPOSI über das Melanosarkom der Haut. Von diesem Zeitpunkt an erscheint der Begriff "Melanom" immer häufiger als Ausdruck für die bösartigen Pigmentgeschwülste. LUBARSCH prägte 1925 den Namen "Melanocytoblastoma" für diese Erkrankung.

Bei der derzeitig herrschenden Uneinheitlichkeit des genauen Bedeutungsinhaltes des Begriffes "Melanom" soll im folgenden zur Vermeidung von Mißverständnissen die bösartige Geschwulst als "malignes Melanom" bezeichnet werden. (Im Sinne des Merkblattes

Nr. 6 - Arbeitsgemeinschaft für Krebserkennung und Krebsbekämpfung in Bayern - von Prof. Dr. Hegemann, Prof. Dr. Hasselmann und Dozent Dr. Dr. Barth)

B. I. Pigmentgeschwülste

1. Einteilung der Pigmentgeschwülste nach dem klinischen Erscheinungsbild

Als erstes soll zum Zwecke der später vorzunehmenden Abgrenzung ähnlicher Erkrankungen eine vorläufig systematische Übersicht über die Tumore des melaninbildenden Gewebes aufgezeichnet werden (s. Tab. 1).

a. Maligne:

aa. malignes Melanom

bb. Melanosarkom = maligner blauer Naevus

b. Semimaligne:

Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh

c. Benigne:

aa. Naevuszellnaevus = Pigmentnaevus

bb. juveniles Melanom

cc. blauer Naevus

a. Maligne:

aa. Malignes Melanom

Die Größe des malignen Melanoms ist unabhängig von der Dauer der Erkrankung. Die Melanome sind rund, oval, halbmond- oder nierenförmig, klein-, großbogig oder unregelmäßig begrenzt. Die Konsistenz kann hart und knötchenartig oder weich und traubenartig sein. Gewöhnlich sind sie pigmentiert und zeigen alle Farbschattierungen von rot bis tiefschwarz. Aber es kommen auch amelanotische Tumore vor, die rosa oder hautfarben sind. Wichtiges Zeichen bei hautfarbenen Tumoren sind feinste, graue spiralige oder geweihartige Linien, die manchmal recht unauffällig die Oberfläche durchziehen, sowie braune oder grauschwärzliche Randstreifenbildung. Die Oberfläche ist anfangs meist glatt, wird später höckrig und uneben, gelegentlich ist sie ulceriert oder verrukös.

SYLVEN (113) teilte die malignen Melanome ein in

1. Primärtumore, die exophytisch wachsen (3%) und
2. kleine Primärtumore, die schnell Tendenz zu infiltrierendem Wachstum zeigen (97% aller vorkommenden Fälle).

bb. Maligner blauer Naevus

Zu den bösartigen Geschwülsten zählt auch der maligne blaue Naevus. Er ist gekennzeichnet durch seine graue bis blauschwarze Farbe. ALLEN und SPITZ (4) unterstreichen als einen besonders bezeichnenden Befund für die Diagnose des malignen blauen Naevus die Nekrose. Praedilektionsstellen sind das Gesicht, der Hand- und Fußrücken. Die Oberfläche zeigt knotige Verdickungen.

b. Semimaligne:

Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh

Größte differentialdiagnostische Bedeutung kommt der Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh, der Lentigo maligna, zu. Sie zeichnet sich durch fleckförmige, wechselnd schmutziggraue und braunschwarze Pigmentierungen aus, wobei die Begrenzungslinien kleinbogig verlaufen. Sie breitet sich über viele Jahre hin langsam aus. Sie kann sowohl im Zentrum als auch an den Randzonen depigmentiert sein; sie ist flach erhaben oder liegt völlig im Hautniveau. Gelegentlich ist die Oberfläche mit feiner auch psoriasisförmiger Schuppung, unregelmäßiger Hyperkeratose oder stecknadelkopfgroßen, braunschwarzen Krusten bedeckt. Oft unterscheidet sie sich nicht makroskopisch-klinisch vom Naevuszellnaevus. Diese Krankheit kommt bevorzugt bei Frauen in der zweiten Lebenshälfte vor. Praedilektionsstelle ist das Gesicht; wesentlich seltener sind Arme, Beine und der Stamm befallen. Ihre richtige Diagnose ist von größter Wichtigkeit, da sie allein durch Strahlentherapie zur Rückbildung gebracht werden kann.

c. Benigne:

aa. Pigmentnaevus

Eine besondere Form bilden die Pigmentnaevi = Naevuszellnaevi, da sie leicht mit dem malignen Melanom verwechselt werden und da sie zu 50 % als deren Ausgangspunkt betrachtet werden müssen. Die Pigmentnaevi sind die typischen Geschwülste der Haut. Sie kommen in mehreren Erscheinungsformen vor, die aber nicht streng voneinander zu trennen sind, da es klinisch und histologisch zahlreiche Übergänge gibt.

Die Naevuszellnaevi sind im allgemeinen scharf begrenzte, rundliche, ovaläre oder unregelmäßige hautfarbene, gelb- bis schwarzbraune,

einfarbig oder unterschiedlich getönte Flecken und Tumore, die außerordentlich häufig an allen Stellen des Körpers vorkommen. Sie liegen in der Größenordnung zwischen Stecknadelkopf und Handfläche und können unter Umständen die Haut einer ganzen Extremität oder die gesamte Rumpfhaut einnehmen. Sie erscheinen mit glatter, höckriger oder warziger Oberfläche, die vielfach mit Haaren bedeckt ist (z. B. Tierfellnaevus). Naevuszellnaevi sind häufig schon von Geburt an sichtbar, treten aber auch in der Kindheit, Pubertät und im Erwachsenenalter auf.

Neben diesen häufig vorkommenden Naevuszellnaevi treten noch das juvenile Melanom und der blaue Naevus als gutartige Pigmentgeschwülste auf.

bb. Das juvenile Melanom ist ein differentialdiagnostisch besonders schwieriges Objekt, weniger für den Kliniker als für den Histopathologen. Es tritt am häufigsten zwischen dem dritten und achten Lebensjahr auf, kann jedoch schon bei Geburt vorhanden sein. Es handelt sich um eine rundliche, flacherhabene oder kugelig hervortretende Papel mit scharfem Rand und glatter Oberfläche, die selten ulceriert ist. Die Farbe variiert von rosa bis rot oder gelblichgrau, selten braun bis schwarz. Die Lokalisation ist auf der Haut, der Zunge und der Augenbindehaut. Am häufigsten ist das Gesicht befallen, aber auch der Rumpf und die Extremitäten (GARTMANN (29)).

cc. Der blaue Naevus ist neuralen Ursprungs, tritt meist im Gesicht, an Hand- und Fußrücken auf und imponiert als stecknadelkopf- bis erbsengroßer, rundlicher, grauer bis blauschwarzer haarloser Fleck oder als flaches Knötchen, über dem die Haut sehr gespannt ist. Hierbei ist zu beachten, daß der blaue Naevus im Gegensatz zu den bisher beschriebenen gutartigen Pigmentgeschwülsten auch eine maligne Form ausbildet, deren klinisches Erscheinungsbild bereits oben beschrieben wurde.

Aus dieser Schilderung der klinischen Erscheinungsbilder der Pigmentgeschwülste fällt die Ähnlichkeit der Symptome für die verschiedenen Untergruppen auf (siehe auch Tab. 1). Für die Diagnosestellung gibt daher die Klinik keine sicheren Anhaltspunkte, sodaß die Histologie für weitere Aufschlüsse unbedingt heranzuziehen ist.

Krankheit	Praedilektionsstelle	Form und Größe	Oberfläche	Farbe	Konsistenz
1. bösartig:					
a. malignes Melanom	untere Extremität, aber auch überall	rund, oval, halbmond- oder nierenförmig, klein-, großbogig oder unregelmäßig begrenzt	anfangs meist glatt, später höckrig und uneben, gelegentlich ulceriert oder verrucös	gewöhnlich pigmentiert, rot bis tiefschwarz; amelanotische Tumore sind hautfarben	hart und knötchenartig oder weich und traubenartig
b. maligner blauer Naevus	Gesicht, Hand- und Fußrücken	rundlich	knotige Verdickungen	grau bis blauschwarz	-
2. semimaligne:					
Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh	Gesicht	mehr flache Ausbreitung, polyzyklische Begrenzung	rauh, trocken, keine Neigung zum Bluten und Entstehen von Erosionen	meist scheckig, schiefergrau	-
3. gutartig:					
a. Naevuszellnaevus	überall	scharf begrenzte, rundlich, ovaläre, stecknadelkopf- bis handflächengroß, kann u. U. eine ganze Extremität einnehmen	glatt, höckrig oder warzig	hautfarben bis schwarzbraun	-
b. juveniles Melanom	Gesicht, aber auch Rumpf und Extremitäten	rundlich, scharfer Rand	flacherhaben, glatt, selten ulceriert	rosa bis rot, grau, braun bis schwarz	-
c. blauer Naevus	Gesicht, Hand- und Fußrücken	rundlich, stecknadelkopf- bis erbsengroß	flaches Knötchen, darüber ist die Haut sehr gespannt	grau bis blauschwarz	derber als das maligne Melanom, beim Betasten Eindruck eines eingelagerten Fremdkörpers

Tab. 1: Übersicht über die Pigmentgeschwülste

2. Einteilung der Pigmentgeschwülste nach dem histologischen Erscheinungsbild

Bei der Einteilung nach dem histologischen Erscheinungsbild ergibt sich folgende schematische Übersicht:

a. Maligne

aa. malignes Melanom

1. epitheloidzelliges = alveolärer Typ

2. spindelzelliges = fasciculärer Typ

3. Kombination von 1 und 2 = gemischter Typ

bb. maligner blauer Naevus

b. Semimaligne

Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh

c. Benigne

aa. Naevuszellnaevus

1. intradermaler

2. komplexer

3. intraepidermaler = Grenzflächennaevus

4. papillärer

bb. juveniles Melanom

cc. blauer Naevus

a. Maligne

aa. malignes Melanom

Die histologische Diagnose eines primären malignen Melanoms hängt ab 1. von der Gegenwart der junktionalen Aktivität, das ist die Proliferation von intraepidermalen Melanoblasten, die Naevuszellnester an der Epidermis-Coriumgrenze bilden (STEHLIN (107)) und 2. von Mitosefiguren. Außerdem spricht noch für die Malignität das Wachstum der Kerne, die Pigmentverstärkung, die Kernaplasie und die subepitheliale Infiltration.

Histologisch unterscheidet man drei Formen des malignen Melanoms.

1. den alveolären Typ: globoide Zellen, mit großen unterschiedlich chromatinreichen, runden oder auch polygonalen Kernen, ein bis zwei Kernkörperchen und reichlichem, schwach basophil anfärbbarem Protoplasma. Bei dieser Zellform kommt es meist zu alveolären Haufen.

2. Den fasciculären Typ: spindelförmige Zellen mit chromatinreichen Kernen und lang ausgezogenem Plasma . Bei dieser zweiten Zellform findet sich eine geflechtartige Anordnung.

3. Den gemischten Typ: im selben Tumor kommen beide Struktur-

und Zelltypen vor. So kann ein im Primärtumor fasciculär gebautes malignes Melanom in seinen Metastasen einen alveolär-globoiden Charakter annehmen.

Das Melaninpigment kommt in wechselnder Menge vor; es findet sich häufig in den globoiden Zellen, die an sich bösartiger sein sollen (JÄNISCH u. SCHULZE (52)). Solche pigmentbeladenen Melanomzellen wären als entartete Melanocyten bzw. Melanoblasten anzusehen.

Hier soll noch erwähnt bzw. nachgetragen werden, daß für die Entartung eines Naevuszellnaevus die pigmentbildenden Zellen, nicht die Naevuszellen, verantwortlich sind (GREITHER (36)).

bb. maligner blauer Naevus

Er ist gekennzeichnet durch die Gegenwart von histologisch benigne erscheinenden Resten des blauen Naevus und durch fehlende junktionale Aktivität. Außerdem sind die Zellen des malignen Teiles wie auch die Metastasen spindelig und zeigen Anaplasie.

b. Semimaligne

Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh

Sie entsprechen histologisch den malignen Melanomen.

c. Benigne

aa. Naevuszellnaevus

Die Naevuszellen sind polygonal oder spindelig geformt mit großem, stark anfärbbarem Kern. Ihr Plasma ist hell. Sie ordnen sich oft zu alveolären, trauben- oder ballenförmigen Haufen zusammen.

Die Histologie unterteilt die Naevi je nach dem Sitz der Naevuszelle als

1. intradermalen (dermalen) Naevus mit Sitz in der Cutis,

2. epidermalen (intraepidermalen = junktionalen) Naevus mit Sitz in der Epidermis und

3. gemischten Naevus, dem Komplex oder Compound Naevus.

bb. juveniles Melanom

Die Histologie des juvenilen Melanoms ergibt einen überraschenden Befund. Die Polymorphie der Zellen ist größer als beim gewöhnlichen Naevus. Nicht selten, aber auch nicht regelmäßig findet man Mitosen, ferner gelegentlich lymphocytäre und plasmazelluläre Infiltrate. Das sind in der Regel Malignitätszeichen, die dem Naevus fehlen, aber die Abgrenzung vom malignen Melanom schwierig gestalten. Der klinische Verlauf ist aber völlig gutartig; es kommt kein infiltrierendes Wachstum und keine Metastasenbildung vor.

cc. blauer Naevus

Größere blaue Naevi entpuppen sich histologisch oft als sog. zellreiche Formen(cellular blue naevus), die gelegentlich für ein Melanosarkom gehalten werden.

Zum Zwecke der besseren Erkennbarkeit und Unterscheidbarkeit der malignen Melanome von den gutartigen Geschwülsten erscheinen in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung die Malignitätszeichen besonders geeignet, die im Kapitel der Symptomatologie behandelt werden (siehe unten).

3. Histogenese

Entwicklungsphasen der Melanoblasten (unreife pigmentierte Zellen) zu Melanocyten (reife pigmentierte Zellen) bis zur Melanomgeschwulst oder zum ruhenden intradermalen Naevus.

Die ersten argentaffinen Dendritenzellen werden im dritten Foetalmonat beobachtet. Das erste Melanin erscheint in Zellen der Augenlider, der äußeren Gehörgänge, der Mundschleimhaut und Zahnleiste. Die "cellulaes claires" im Sinne von MASSON, d. h. dopapositive Dendritenzellen, die praktisch identisch mit den reifen Melanocyten sind, die Melanin produzieren und speichern, treten erstmalig im fünften Foetalmonat auf. Diese Melanocyten sind das pathologisch-anatomische Substrat des Melanoms.

In der Phylogenese und Ontogenese kommen zwei Pigmentsysteme vor. Ein Pigmentsystem ist mesenchymaler Herkunft. Es spielt beim Tier eine Rolle, weniger beim Menschen (blauer Naevus, Mongolenfleck, maligner blauer Naevus). Das zweite ist ein ektodermales Pigmentsystem (Pigmentnaevus, malignes Melanom).

Auf das Für und Wider der verschiedenen Theorien muß hier verzichtet werden. Heute wird von der überwiegenden Mehrzahl der Dermatologen und Pathologen die neurale Genese der gut- und bösartigen pigmentbildenden Geschwülste bevorzugt:

UNNA 1893:	Metaplastisch veränderte Stachelzellen der Epidermis (epitheliale Herkunft).
MASSON 1926:	Neurogene Zellen, entsprechend den Schwannschen Zellen.
NIESCHER 1935:	Epithelabkömmlinge mit polyvalenten Differenzierungsvermögen.
SZODORAY 1939:	Naevuszellnaevi sind neurogene Geschwülste und unterliegen neurohormonalen Einflüssen.

ALLEN 1948:	Epithelabkömmlinge: Ablehnung der neurogenen Theorie. Das maligne Melanom ist ein ektodermaler Tumor.
MASSON 1948:	Die "cellulae claire" ist eine besondere entartete Erscheinungsform der epithelialen Melanoblasten (Dendritenzellen).
MASSON 1951:	Revision des Standpunktes von 1926; epithelial-neurale Entstehung.
ALLEN und SPITZ 1952:	Abkömmlinge akantholytischer Epidermiszellen.
NIKOLOWSKI 1954:	An der neurogenen Abstammung des Naevuszellnaevus ist wohl kaum noch zu zweifeln.

Vor 60 Jahren stellte UNNA die Theorie auf, daß es durch die Vermehrung der Melanocyten in der Basalschicht der Epidermis zur Bildung von Nestern kommt. Diese Zellnester lösen sich und dringen in die Cutis ein = "Abtropfung nach Unna", wobei sie sich anfangs alveolenartig, tiefer sich dann strangförmig und diffus den Gewebsspalten entlang ausbreiten. Die Ausbreitung geschieht stürmisch und in ungeordneter Weise im Gegensatz zur melanotischen Praecancerose, wo der Prozeß unter langsamer Ausbreitung oft viele Jahre auf der Stufe der Nesterbildung stehen bleibt, ehe ein Übergang in das Malignom erfolgt.

Geteilte Ansichten bestehen darüber, ob sich der Naevus von vornherein aus einer gutartigen und das maligne Melanom aus einer bösartigen junktionalen Aktivität (= Proliferation von intraepidermalen Melanoblasten) entwickelt (GARTMANN (29), SCHUERMANN (95)) oder ob diese erst während des Ablaufes, z. B. durch mechanische oder chemische Reizung, einen Umschlag in die Malignität erfährt (CADE (15), SODER (102) und OTT).

SCHREUS (92) hat kürzlich zur Entwicklung der Naevuszellen Stellung genommen und auf Grund einer histologischen Beobachtung an einem gefrästen Tierfellnaevus die Meinung vertreten, daß die Naevusanlage nicht vom basalen Epithel ins Bindegewebe abtropft, sondern sich umgekehrt von der Tiefe der Haut zur Oberfläche hin entwickelt. Die pigmentlosen Zellen

gewinnen bei ihrer Wanderung durch das Corium und Rête Malpighii die Eigenschaft der Pigmentbildung.

GARTMANN (28) sagt aber, daß sich sowohl im Epithel der Haarscheiden als auch der Talgdrüsen und Talgdrüsenausführungsgänge beim aktiven Naevus intraepitheliale Naevuszellnester finden. Wird ein aktiver Naevus gefräst, wobei Reste der Haarwurzelscheiden und der Talgdrüsen zurückbleiben können, so geht auch von diesen, in junktionaler Aktivität befindlichen Epithelien, die Regeneration des Narbenepithels aus. GARTMANNs (34) eigene Ergebnisse weisen darauf hin, daß der geschwulstmäßige Entwicklungsvorgang mit großer Wahrscheinlichkeit von den neurogenen Elementen der Epidermis seinen Ausgang nimmt, sich stufenweise cutiswärts fortsetzt und nicht umgekehrt.

4. Melanogenese

Die Melaninbildung geschieht nicht, wie bisher angenommen, durch die Dopa-Oxydase aus Dioxyphenylalanin, sondern aus Tyrosin. Tyrosin, das bei Anwesenheit molekularen Sauerstoffs und eines spezifischen Enzyms - oxydierende Tyrosinase - nach einem bestimmten Zyklus zahlreiche Veränderungen erfährt und am Ende zur Melaninverbindung polymerisiert wird. Dieses Tyrosin-Tyrosinase-System ist durch die Sulfhydrylgruppen in der Haut normalerweise gehemmt, im Gegensatz zu Melaninbildung in den epithelialen Wurzelscheiden der Haare. Beim malignen Melanom ist diese Hemmung aufgehoben, und die Tyrosinase vermag aus Tyrosin das eisenfreie Melanin aufzubauen.

Viele Verfasser nehmen neben dem eben besprochenen System noch andere Substanzen und Enzymsysteme (heterocyclische Verbindungen und Brenzkatechinverbindungen) an, welche an der Melaninbildung Anteil hätten. Abgesehen davon spielen im Rahmen des Reaktionsverlaufes sicher noch andere Faktoren wie pH, Temperatur, physikalische Reize usw. als Katalysatoren oder als in verschiedenem Gleichgewicht stehende Hemmstoffe mit herein (COTTINI (51)).

Dazu kommt noch die Möglichkeit, daß im lebenden Organismus die Melanogenese von einigen allgemeinen Regulationsfaktoren, vom Nerven- und Hormonsystem, abhängen könnte, z. B. als endokrinen Faktor die Hypophyse, deren Mittellappen das Melanophorenhormon oder Intermedin ausscheidet.

Das Melanin kann in aus Körnern und Stäbchen bestehenden Haufen vorgefunden werden, deren Größe zwischen 100 x 400 und 180 x 600 μ schwankt (COTTINI (51)). Es wird in den Melanoblasten gebildet, die in der Basalzellschicht der Epidermis vorkommen.

II. Methodik als Begründung, Gang und Zielsetzung der Arbeit

Der Untersuchung des malignen Melanoms wird in der gegenwärtigen Zeit sowohl in der Forschung wie in der Praxis erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt. Meiner Arbeit über das maligne Melanom liegen die Krankengeschichten von 44 Patienten zugrunde, die in der Erlanger Chirurgischen Universitätsklinik in dem Zeitraum von 1948 - 1965 behandelt wurden. Bei der Auswertung des Krankenguts für meine Themenstellung habe ich folgenden Weg beschritten:

Die Anzahl der an einem malignen Melanom erkrankten Patienten wird als jährlicher Patientenzugang, aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Anzahl und Jahr ihrer Einlieferung in die Erlanger Chirurgische Universitätsklinik, einführend dargestellt. Daran schließt sich die Untersuchung und Beschreibung der Möglichkeiten und Wege zur Erstellung der Diagnose, wie sie an der Erlanger Chirurgischen Universitätsklinik bevorzugt werden und in der Fachliteratur unter dem Aspekt von Vor- und Nachteil der einzelnen Methoden beschrieben werden. Auf die erhöhte Verwechslungsgefahr bei der Diagnostizierung des malignen Melanoms, die sich auch bei unseren 44 Patienten bestätigte, wird in dem Kapitel Fehldiagnose hingewiesen. In Verbindung mit einer Aufschlüsselung unserer Patienten nach dem Stadium ihrer Erkrankung unternehme ich sodann den Versuch, die drei möglichen Stadien kurz zu charakterisieren. Auf Abhängigkeit und Verteilung des malignen Melanoms hinsichtlich Geschlechts-, Alters- und Rassenzugehörigkeit gehe ich in den folgenden Abschnitten ein. Unter ständiger Bezugnahme auf die Fachliteratur wende ich mich sodann der Frage der Lokalisation, des Auftretens des malignen Melanoms, in und außerhalb der Haut zu und vergleiche meine Darstellung der Lokalisationsverteilung des malignen Melanoms bei den 44 Patienten mit der Verteilung in der Fachliteratur. Im Anschluß an diesen Abschnitt meiner Arbeit gebe ich eine genaue Aufgliederung der übrigen Primärlokalisation, wie sie in der Fachliteratur erscheint. Der Frage der

Heredität und Ätiologie folgt eine genaue Darstellung der Symptomatologie des malignen Melanoms und der Ursachen, die zur malignen Entartung führen können. Den ersten Hauptteil meiner Untersuchung beschließe ich mit einer Betrachtung des Verhaltens dieser Krankheit und der Metastasierung des malignen Melanoms.

Während es mir im ersten Hauptteil meiner Untersuchung darum ging, mit ständigem Bezug auf unsere 44 Patienten und die Fachliteratur theoretisch die Grundlagen zu legen, die die unerläßlichen Voraussetzungen für das Verständnis des malignen Melanoms bilden, ist es im zweiten Hauptteil mein Bestreben, Möglichkeiten und Wege zur Therapie des malignen Melanoms aufzuzeigen. Dabei wird von den Therapieformen ausgegangen, wie sie an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen angewandt wurden und werden. Dies geschieht zunächst in der Art, daß der Wandel der Behandlungsform des malignen Melanoms, wie er sich von 1948 - 1965 an der hiesigen Chirurgischen Universitätsklinik vollzog, kurz skizziert wird. Einer schematischen Übersicht über die Therapieformen, die bei unseren Patienten angewandt wurden, folgt sodann eine Beschreibung der Therapien, die je nach der Lokalisation des malignen Melanoms mit oder ohne Erfolg durchgeführt wurden. Mit ständigem Blick auf den Krankheitsverlauf der 44 Patienten versuche ich sodann, in den Kapiteln Chirurgische Therapie, Lymphknotenausräumung, Strahlentherapie, kombinierte Therapie im allgemeinen und im besonderen eine Darstellung weiterer Therapieformen zu geben. Nach einer Betrachtung der zusätzlichen zytostatischen Behandlung gehe ich zur kritischen Untersuchung der Fachliteratur der oben genannten Therapiemöglichkeiten über.

In den noch folgenden Abschnitten meiner Arbeit versuche ich in einer Diskussion die Behandlungserfolge bei unseren 44 Patienten zu besprechen und dabei auf die Momente hinzuweisen, die für einen wirklichen Heilerfolg entscheidend sind. Über das Kapitel Behandlungserfolge in der Literatur komme ich zur Frage der Todesursachen bei einer Malignomelanomerkrankung.

Mit einer Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Untersuchung beschließe ich meine Arbeit, bei der es mir darum ging, im ersten Hauptteil das Wissen als Voraussetzung für das Erkennen und Verstehen des malignen Melanoms darzustellen, das seinerseits wieder die Voraussetzung für eine frühzeitige und erfolgreiche therapeutische Behandlung bildet. Die Möglichkeiten und Wege, wie sie an der hiesigen Universitätsklinik beschritten, in der Fachliteratur aufgezeigt und bei unseren 44 Patienten angewandt wurden, erläutere ich im zweiten Hauptteil.

III. Untersuchungen der Patienten mit malignem Melanom

AA. Krankengut

1. Jährlicher Patientenzugang

Die hier besprochenen 44 Patienten entstammen der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen aus den Jahren 1948 bis 1965.

Tab. 2 und Abb. 1 zeigen den jährlichen Anfall von Patienten mit malignem Melanom seit 1948, getrennt nach Geschlechtern.

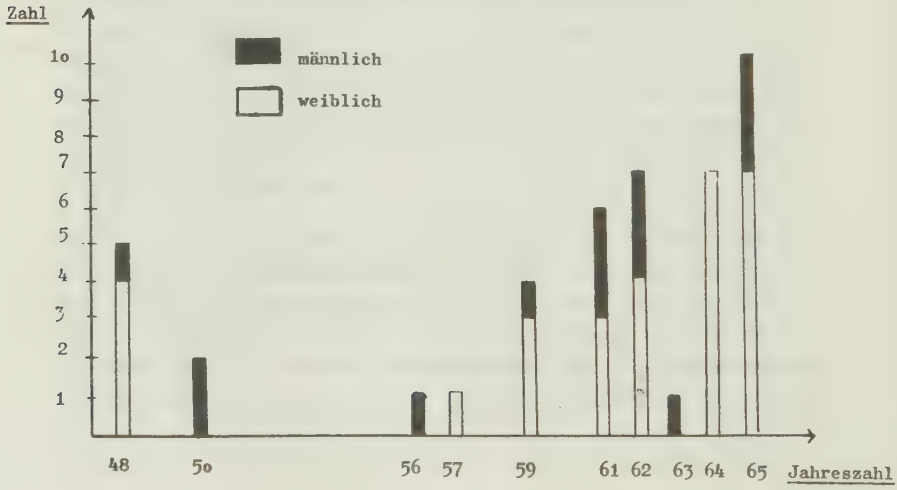


Abb.1 Jährlicher Patientenzugang

Jahr	♀ + ♂ Anzahl	♀ Anzahl	♀ Pat.-Nr.	♂ Anzahl	♂ Pat.-Nr.
1948	5	4	2, 9, 13, 27	1	3
1949	-	-	-	-	-
1950	2	-	-	2	10, 16
1951	-	-	-	-	-
1952	-	-	-	-	-
1953	-	-	-	-	-
1954	-	-	-	-	-
1955	-	-	-	-	-
1956	1	-	-	1	28
1957	1	1	7	-	-
1958	-	-	-	-	-
1959	4	3	23, 29, 30	1	22
1960	-	-	-	-	-
1961	6	3	14, 17, 26	3	24, 31, 36
1962	7	4	5, 15, 20, 39	3	19, 34, 44
1963	1	-	-	1	32
1964	7	7	4, 6, 11, 18 38, 40, 42	-	-
1965	10	7	1, 8, 21, 25, 33, 41, 43	3	12, 35, 37

Tab. 2: Jährlicher Patientenzugang, aufgeteilt auch nach dem Geschlecht

2. Diagnose

Von den 44 Patienten wurden 43 der berücksichtigten Fälle mikroskopisch und ein Fall durch seinen klinischen Verlauf als malignes Melanom befunden. Sämtliche als Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh diagnostizierte Tumore sind in der Statistik nicht enthalten.

Zum Problem der Diagnostik sind in der Literatur mehrere Untersuchungsmethoden aufgezeigt; sie wurden zum größten Teil nicht bei unseren Patienten angewandt.

a. Probeexcision

Bei vier Patienten (1, 6, 21, 41) wurde vom Hausarzt oder in einer auswärtigen Klinik die Probeexcision vorgenommen. Sie wird in der Erlanger Chirurgischen Universitätsklinik abgelehnt, da alle traumatisierenden Einflüsse vermieden werden müssen, wegen der Gefahr der Metastasierung. Deshalb soll man im Zweifelsfalle wie beim malignen Melanom verfahren, indem man die dreidimensionale Excision weit im Gesunden ausführt.

Die Ansichten der Autoren über die Probeexcision sind verschieden. CADE (15) (England), MIESCHER (67) (Schweiz), PACK (74) (USA), POPPE (80) (Deutschland), STEHLIN (107) (USA) und SINNER (98) (Schweiz) lehnen sie ab, wegen der Gefahr der Traumatisierung und weil histologische Diagnosen auch mit Fehlerquoten belastet sind. FORTNER (24) (USA) befürwortet sie.

b. Zytodiagnostik nach TZANK (SINNER (98))

Man fertigt ein Schmierpräparat von Zellen an, die von der Oberfläche der Geschwulst abgerieben werden.

Nachteile: 1. An einzelnen Zellen kann man schwer den benignen oder malignen Charakter der Geschwulst beurteilen.

2. Es ist unmöglich, das infiltrierende Wachstum zu beurteilen.

3. Die Gefahr, daß ungeeignetes Material zur Untersuchung kommt.

4. Die Gefahr des intravasalen Einbruchs.

c. Melaninproben

aa. im Harn

1. Probe nach THORMÄHLEN:

Urin + Nitroprussidnatrium + KOH + Essigsäure — blaue Farbe

2. Probe nach JAKSCH:

Urin + verdünnte H_2SO_4 + Eisenchlorid oder Kaliumbichromat — schwarze Farbe

Beide Proben ergeben positive Ausfälle erst bei Lebermetastasen.

3. Probe nach ZELLER (Niederschlag mit Brom)

4. Probe nach BROHN (Persulfatfällung)

5. Probe mit EHRLICHs Reagenz (violette Färbung)

bb. im Geschwulstgewebe

Melanin wird mit drei speziellen Techniken nachgewiesen.

1. durch Imprägnierung mit Silber,

2. mit Dihydrophenylalanin = Dopa-Test: Nachweis der Dopaoxydase, die vermutlich in melaninhaltigen Zellen ist,

3. mit dem Bleicheffekt von Permanganatlösung.

d. Möglichkeiten zur Feststellung der malignen Entartung durch Untersuchung des Harns, des Serums und des Geschwulstgewebes

aa. im Harn

Das Verhalten des MSH-Spiegels wurde in Melanomfällen von SZODORAY (115) mehrfach untersucht. Er wandte die Methode nach SCHREIBER an: Der MSH-Spiegel von Melanomkranken wird durch Testung an der Haut des hypophysektomierten Frosches photometrisch bestimmt. Signifikant vermehrte Ausscheidung war nur in einigen Fällen nachweisbar. Diese Untersuchung ist für die Diagnostik nicht verwertbar.

bb. im Serum

1. Tyrosinase-Aktivität: GRAND und Mitarbeiter haben im Serum von Melanomkranken einen erhöhten Gehalt an Antityrosinase festgestellt.

2. Im Serum von Melanomkranken hat STROBEL (110) eine Antityrosinase-Aktivität gefunden, welche sich mit C^{14}-markiertem Tyrosin nachweisen und bestimmen läßt.

Vorteil: Bei beiden Untersuchungen ist keine Probeexcision nötig.

Nachteil: Beide sind unspezifisch.

cc. im Geschwulstgewebe

1. Phosphatase-Aktivität: In 50 % der Fälle hat SZODORAY (115) histochemisch eine verstärkte Phosphatase-Aktivität im Geschwulstgewebe des malignen Melanoms nachgewiesen.

2. Dehydrogenase-Aktivität ist verstärkt im Geschwulstgewebe nachweisbar.

3. Messung der Aktivitätszunahme der Tyrosinase (SINNER (98))

a. Messung des Oxygenverbrauches durch die Warburgsche Atmungs-

apparatur bei excidierten pigmentierten oder amelanotischen Melanomen.

Nachteil: Excision erforderlich.

b. Histochemische Tyrosinprobe mit radioaktivem Tyrosin. Messung der entstandenen radioaktiven Melaninmenge mit dem GEIGER-MÜLLER-Zähler.

Nachteil: Excision erforderlich.

Nach POPPE und Mitarbeitern (80) kann bei intravenöser Verabreichung von radioaktivem Tyrosin die Probeexcision vermieden werden, jedoch konnten bei sicheren malignen Melanomen in 37,5 % keine einwandfreien Meßergebnisse erzielt werden.

4. Speicherung von radioaktivem P^{32}:

Drei Stunden nach intravenöser Injektion von 100 - 200 μC P^{32} wird mit dem Endfenster-GEIGER-MÜLLER-Zählrohr die Aktivität über dem Tumor und vergleichsweise an symmetrischen, nicht erkrankten Hautstellen gemessen. Bei einem malignen Melanom ergibt sich eine zwei- bis dreimal größere Aktivität als bei normaler Haut.

Nachteil: Ist nicht spezifisch; Speicherung auch in anderen Tumoren. (z. B. Basaliom).

5. Elektrometisches Verfahren nach MELCZER und KISS (SINNER (98)).

Da sich der Polarisationswiderstand ("Pseudoresistenz") der malignen Veränderungen registrierbar vermindert, kann mit Hilfe eines mit einer Gleichstromröhre, einem Verstärker und einem Mikrovoltmeter versehenen Instrumentes ohne Excision in wenigen Sekunden mit Gewißheit die Gut- oder Bösartigkeit einer melanotischen Veränderung festgestellt werden.

Nachteil: Wegen des normalen Polarisationswiderstandes, der die Metastasen bedeckenden Epidermis ist die Methode jedoch für sekundäre Hautkrebse nicht brauchbar. Auch können erodierte und ulcerierte Läsionen oder Veränderungen, die nach mechanischen Einwirkungen (Kratzeffekt, Trauma) entstehen, infolge Auftretens eines Verletzungsstromes falsche Resultate ergeben.

Zusammenfassung der einzelnen diagnostischen Untersuchungsmethoden

Alle diese Proben im Urin, Serum oder am Geschwulstgewebe sind zum Teil unspezifisch oder haben den Nachteil der Probeexcision.

Nach den Erfahrungen der Erlanger Chirurgischen Universitätsklinik waren die Erfolge bei einer dreidimensionalen Excision weit im Gesunden, ohne Rücksicht auf die spätere Deckung des Defektes, am meisten befriedigend, sodaß dieses Verfahren selbst schon beim Verdacht auf Malignität angewandt wird.

3. Fehldiagnosen

Das maligne Melanom kann mit fast allen Hauttumoren verwechselt werden. Besonders das amelanotische Melanom bereitet größte differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Vor allem müssen

1. der Pigmentnaevus,

2. die Melanosis circumscripta Dubreuilh,

3. das juvenile Melanom,

4. der blaue Naevus und

5. alle Arten der pigmentierten Warzen

berücksichtigt werden. Seltenere Verwechslungen geschehen mit senilen Keratomen, pigmentierten Basaliomen, Hämangiomen, Angiomen, Polypen (besonders bei exophytisch wachsenden malignen Melanomen), Papillomen, aberierenden Brustwarzen usw.

a. Klinische Fehldiagnosen bei unseren 44 Patienten

aa. Für ein malignes Melanom wurden ein histologisch bestätigter Naevus (42) und eine Fibrose des Coriums (42) gehalten.

bb. Viermal wurden ein Naevus (24, 29, 34, 36), einmal ein Papillom (3), einmal eine Warze (20) ohne histologischen Befund entfernt; sie alle ergaben im klinischen Verlauf ein malignes Melanom.

cc. Dreimal ergaben ein Tumor (13, 26, 40), zweimal ein Hautgeschwür (18, 23) erst bei der histologischen Untersuchung das maligne Melanom.

Auch die histologische Untersuchung ist mit einer Fehlerquote belastet. Oft ergibt sich die Diagnose einwandfrei durch den späteren Verlauf, und doch konnte die Diagnose histologisch nicht bestätigt werden.

b. Histologische Fehldiagnosen bei unseren 44 Patienten

aa. Einmal ergab die Histologie einen Naevus, aber der klinische Verlauf entsprach einem malignen Melanom (28).

bb. Bei zwei Patienten konnte die histologische Diagnose nicht exakt gestellt werden; es wurde der Verdacht auf ein malignes Melanom (19) und auf ein ganz unreifes Carcinom oder unreifes malignes Melanom (41) ausgesprochen.

4. Stadien

Um eine Grundlage zum Vergleich von Therapie und Therapieerfolg zu haben, ist eine Stadieneinteilung als kurze Kennzeichnung unbedingt notwendig. Außerdem gibt sie dem Kliniker die Möglichkeit, die Prognose klarer abzuschätzen.

Hier wurde die Ausdehnung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Einweisung in die Chirurgische Universitätsklinik Erlangen als Grundlage für die Stadieneinteilung hergenommen.

Stadium I (19 Patienten) umfaßt Geschwülste ohne klinisch nachweisbare Metastasen, Stadium II (20 Patienten) diejenigen mit regionären Lymphknotenmetastasen oder auch mit regionären Metastasen der Haut und Stadium III (5 Patienten) Tumore mit Befall weiterer Lymphknotenregionen, Fernmetastasen oder Organmetastasen (s. Abb. 2 und Tab. 3). Im Gegensatz zu SYLVEN (113) und FORTNER (24), die die lokalen Rezidive dem Stadium I bzw. Ia zuordnen, teile ich sie (nach SINNER (98)) dem Stadium II zu.

Leider ist es schwierig, die Patienten den Stadien zuzuteilen, da Metastasen längere Zeit unerkannt bleiben, z. B. in Form nur histologisch feststellbarer Mikrometastasen. Daher kann hinter einem klinischen Stadium I schon Stadium II oder III verborgen sein und zweckmäßig therapeutische Maßnahmen als verantwortlich für die Metastasierung angesehen werden.

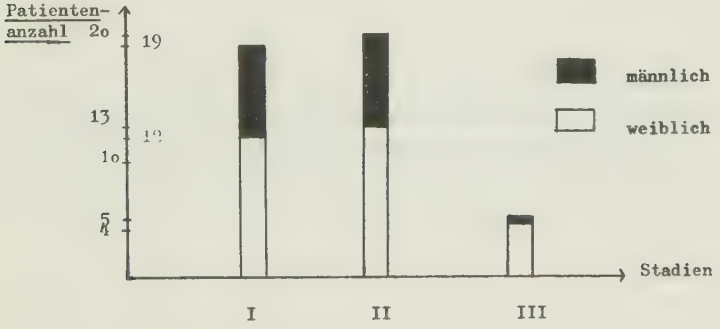


Abb.2: Stadieneinteilung, getrennt nach Geschlechtern.

	Anzahl der Patienten	Patientennummern	Prozent
Stadium I	19	4, 5, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 21, 22, 27, 28, 31, 32, 33, 35, 38	43,2 %
Stadium II	20	2, 3, 6, 8, 9, 16, 19, 20, 24, 25, 26, 29, 30, 36, 37, 39, 41, 42, 43, 44	45,4 %
Stadium III	5	1, 13, 23, 34, 40	11,4 %

Tab. 3: Stadieneinteilung unserer 44 Patienten

5. Abhängigkeit des malignen Melanoms vom Geschlecht

In der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen war die Geschlechtsverteilung 29 ♀ : 15 ♂ = 1,93 ♀ : 1 ♂ (s. Tab. 4).

Anzahl	Patientennummern	Prozent
29 ♀	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 25, 26, 27, 29, 30, 33, 38, 39, 40, 41, 42, 43	65,9 %
15 ♂	3, 10, 12, 16, 19, 22, 24, 28, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 44	34,1 %

Tab. 4: Geschlechtsverteilung der 44 Patienten; man erkennt, daß fast doppelt soviel Frauen wie Männer erkrankten.

In der Literatur wird meistens eine gleich starke Erkrankung des männlichen und weiblichen Geschlechtes angegeben. Vergleicht man aber die Zahlenangaben der maßgebenden Autoren, so kommt man zu einem Verhältnis von 1,2 Frauen zu 1 Mann (s. Tab. 5).

Verfasser	♀	♂
QUAN (82) (Anorectum)	10	11
GARTMANN (34)	214	128
STEHLIN (107)	60	53
BLOCK (13)	86	131
GARTMANN (29)	125	78
HESS u. HESS (45)	64	47
FORTNER (25)	105	101
PETERSEN (77)	151	69
PISCOL (79) (ZNS)	78	35
MORSON (70) (Anorectum)	8	7
OCHSNER (72)	90	110
KRETZSCHMAR (62)	11	16
MCSWAIN (66)	115	88
SOUTHWICK (103)	128	117
WILDNER (125)	734	496
POPPE (80)	118	117
FORTNER (26)	82	112
CADE (15)	126	100
SYLVEN (113)	194	147
STALLARD (105) (Auge)	26	33
SODER (102)	62	68
HIRANO (47) (Rückenmark)	13	12
CHARALAMBIDIS (17)	126	124
KIEL (55) (Rückenmark)	35	42
BARTSCH (11) (Oesophagus)	8	16
	2769	2258
	1,2	1

Tab. 5: Geschlechtsverteilung in der Fachliteratur 1,2 ♀ : 1 ♂

6. Erkrankungsalter

a. Alter der höchsten Anfälligkeit nach Lebensjahrzehnten

Das Erkrankungsalter unserer Patienten wurde nach den Angaben der Anamnese berechnet. 68,2 % der Patienten erkrankten zwischen dem 30. und 59. Lebensjahr (s. Tab. 6 und Abb. 3).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch die Autoren der von mir untersuchten Literatur (s. Tab. 7).

Altersgruppe	Zahl	Patientennummern	Prozent
0 - 9	-	-	-
10 - 19	-	-	-
20 - 29	5	2, 5, 12, 24, 43	11,4 %
30 - 39	10	6, 10, 15, 16, 20, 28, 29, 35, 36, 44	22,7 %
40 - 49	9	4, 8, 11, 19, 21, 26, 32, 34, 42	20,5 %
50 - 59	11	3, 9, 14, 17, 30, 33, 37, 38, 39, 40, 41	25,0 %
60 - 69	4	13, 18, 23, 27	9,1 %
70 - 79	3	7, 25, 31	6,8 %
80 - 89	2	1, 22	4,5 %

Tab. 6: Aufschlüsselung nach Lebensjahrzehnten

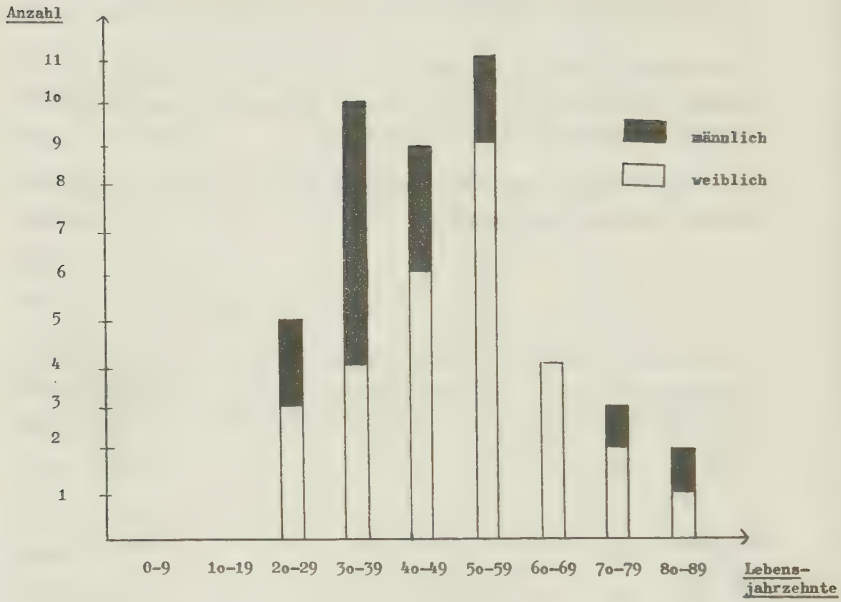


Abb. 3: Aufschlüsselung nach Lebensjahrzehnten und Geschlecht.

Das Maximum liegt zwischen 30 bis 59 Jahren

Verfasser	Jahre
GARTMANN (29)	41 - 50
MCSWAIN (66)	40 - 49
WILDNER (125)	20 - 45 (♀: hormoneller Einfluß)
CHARALAMBIDIS (17)	50 - 69
TEUBNER (117)	41 - 60
HESS u. HESS (45)	40 - 79
PETERSEN (77)	50 - 69
SINNER (98)	40 - 50, 60 - 70
POPPE (80)	51 - 60
CADE (15)	21 - 30, 41 - 50
STALLARD (105) (Auge)	50 - 70
RAVID u. ESTEVES (83) (Nase u. Sinus)	50 - 70
Chirurgische Universitätsklinik Erlangen	30 - 59

Tab. 7: Die am häufigsten betroffenen Erkrankungsjahrzehnte in der Fachliteratur.

Zur Ermittlung aufschlußreicherer Erkenntnisse müßten diese Ergebnisse in Beziehung zu den Bevölkerungszahlen der einzelnen Lebensjahrzehnte an der Gesamtbevölkerung gesetzt werden.

b. Oberste und unterste Grenzen des Erkrankungsalters und der Mittelwert des Erkrankungsalters

Beim Menschen scheint keine Altersstufe vom Auftreten des malignen Melanoms verschont zu bleiben (s. Tab. 8). So kommen maligne Melanome schon angeboren als sekundäre oder metastasierende Geschwülste bei Neugeborenen und Kindern vor. Sie erscheinen kurz nach der Geburt und stellen eine transplazentäre, foetale Metastasenbildung eines malignen Melanoms der Mutter, im besonderen vom Uterus und der Plazenta ausgehend, dar. Eine andere Gruppe stellen die primären Präpubertätsmelanome dar. Allerdings sind die malignen Melanome vor der Pubertät selten. ALLEN (3) berichtet von sechs Fällen. Ihr histologisches Bild ist von dem des juvenilen Melanoms sehr verschieden.

Die unterste und oberste Grenze des ermittelten Erkrankungsalters der Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen lag zwischen 20 Jahren (24) und 82 Jahren (22).

Mittelwert des Erkrankungsalters:

♀ + ♂: ∅ 48,5 Jahre

♀ : ∅ 51 Jahre

♂ : ∅ 43,6 Jahre

Verfasser	Altersgrenzen	Mittelwert
QUAN (82) (Anorectum)	27 - 85	ø 56
MCSWAIN (66)	10 - 89	
SYLVEN (113)	1,5 - 91	
STROBEL (110)	8- 78	ø 46,2
GARTMANN (34)	15 - 88	
HESS (44)	16 - 89	
PETERSEN (77)	10 - 89	
KRETZSCHMAR (62)	17 - 75	
STALLARD (105) (Auge)	13 - 76	
RAVID u. ESTEVES (83) (Nase u. Sinus)	29 - 84	
PISCOL (79) (ZNS)	0 - 90	
HIRANO (47) (Rückenmark)	25 - 71	ø 49
KIEL (55) (Rückenmark)	1 - 84	
KORTING (60)		ø 52,3
SODER (102)		ø 42
SINNER (98)		ø 49,2
HOFMANN (48)		ø 46
MORSON (70) (Analkanal)		ø 59
Chirurgische Universitätsklinik Erlangen	20 - 82	ø 48,5

Tab. 8: Altersgrenzen der Fachliteratur

Das maligne Melanom kann in jedem Alter vorkommen.

7. Die Häufigkeit maligner Melanomerkrankungen bei den verschiedenen Rassen

Die 44 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen waren alle weißer Hautfarbe; diese Tatsache kann jedoch nicht zur Ermittlung des Anteils der verschiedenen Rassen herangezogen werden.

Die unterschiedliche Anfälligkeit der verschiedenen Rassen wird in der Literatur wenig beschrieben. Es wird vorwiegend von Patienten weißer Hautfarbe berichtet. Von 203 Patienten, die MCSWAIN (66) behandelte, waren nur drei schwarzer Hautfarbe. Von sieben Kindern, deren Riesennaevi zu malignen Melanomen entarteten, waren zwei Neger (SCHULTZ (96)). Unter 24 von BARTSCH (11) untersuchten Fällen mit malignen Melanomen des Oesophagus befanden sich ein Inder und eine Negerin. Nach YOSHIDA und SIERSAT erkranken Inder und Japaner relativ selten daran. Bei Malayen kommt auffallend häufig diese Erkrankung am Penis vor (ROBERTS). Nach MORRIS' systematischen Untersuchungen tritt das maligne Melanom der Haut 1,8 - 4,4 mal häufiger bei Weißen als bei Negern auf.

8. Häufigkeit der malignen Melanome im Vergleich zu den anderen Blastomen

a. Lokalisation in der Haut

aa. Prozentualer Anteil der malignen Melanome an den Hauttumoren

SINNER (98)	1,2 %
WILDNER (125)	1,2 %
FORTNER (24)	1 - 1,5 %
CADE (15)	3 %

bb. Die Häufigkeit der Melanomerkrankungen bei 100 000 Personen beträgt 1,7 (PETERSEN (77)).

b. Lokalisation außerhalb der Haut

Die Tabelle 9 zeigt die Lokalisation außerhalb der Haut, wie sie sich bei den verschiedenen Autoren ergab.

9. Lokalisation

Die verschiedenen Lokalisationen des malignen Melanoms lassen sich am besten an Hand der Tabelle 10 veranschaulichen. Die untere Extremität ist mit 21 Patienten = 47,7 % am häufigsten betroffen.

Ein Vergleich der Lokalisationsverteilung (s. Tab. 10 u. 11 und Abb. 4) an der Chirurgischen Universitätsklinik und an den Kliniken der Autoren ergibt, daß bei beiden die untere Extremität am häufigsten Sitz des malignen Melanoms ist. Weiterhin fiel auf, daß in der bearbeiteten Literatur das Kopf-Hals-Gebiet am zweithäufigsten betroffen war, während bei unseren 44 Patienten der Stamm an zweiter Stelle stand.

Dies könnte damit zusammenhängen, daß die malignen Melanome der Literatur bei bestrahlten Patienten nicht histologisch gesichert sind, sodaß öfters eine Melanosis circumscripta praeblastomatosa - mit der Hauptlokalisation im Gesicht - für ein malignes Melanom gehalten wurde.

Bei drei Patienten war nicht die Haut, sondern das Auge (25), die Kreuzbeinhöhle (40) oder die Weichteile der Brustwand (13) von malignen Melanomen befallen. Auch viele der Autoren (s. Tab. 12) geben andere Primärlokalisationen an.

Von den 44 Patienten hatte eine (42) mehrere Primärtumore in der Haut (hier linkes und rechtes Knie) ca. 2,3 %.

PETERSEN (77) fand bei seinen Patienten auch 2,3 % mit mehreren Lokalisationen.

Verfasser	Pat.-Zahl	Lokalisation	Prozent
QUAN (82)	17	Anorectum	1,2 % der Rektal-Tumore
PACK (74)	26	Anorectum	1,5 % der Rektal-Tumore
MORSON (70)	157	Analkanal	1,5 % der malignen Melanome
KRAHL (61)	9	HNO-Bereich	
RAVID u. ESTEVES (83)	118	Nase u. Sinus	
TEUBNER (119)	110	Mundschleimhaut	1 - 2 %
SAMELLAS (88)	6	Metastasen in Harnwegen	
HARTL (40)	113	Vulva	0,6 - 6 %
	14	Urethra	
	30	Vagina	
	5	Portio	
	3	Ovar	
ABELL (1)	4	Cervix uteri	
BARTSCH (11) u. SUEHS (111)	24	Oesophagus	
TEUBNER (118) u. HSÜ (50)	6	primär Lunge	
FREY (27)	1	Hypophyse	
HIRANO (47)	25	Rückenmark	1 % der Rückenmark-Tumore
KIEL (55)	86	Rückenmark	
PAPPENHEIM (76)	45	ZNS	
RETIK (84)	7	transplazentäre Übertragung	
Chirurgische Universitätsklinik Erlangen	3	Auge, Kreuzbeinhöhle, Weichteile der Brustwand	

Tab. 9: Lokalisation außerhalb der Haut

Lokalisation	Gesamt-anzahl	Unter-teilung	genauere Lokalisation	Patienten-Nr.
Untere Extremität	21			
		1	Oberschenkel	3
		2	Knie	11, 42
		10	Unterschenkel	5, 15, 20, 21, 24 26, 37, 38, 41, 43
		7	Fuß	6, 18, 22, 27, 28, 33, 35
		1	ungenaue Bezeichnung: Bein	30
Kopf und Hals	6			
		2	Schläfe	1, 2
		2	Ohr	14, 19
		1	Wange	7
		1	Augenwinkel	16
Stamm	10			
		5	Brust und Bauch	9, 10, 12, 31, 32
		5	Rücken	4, 8, 29, 34, 36
Obere Extremität	4			
		3	Oberarm	17, 39, 44
		1	Unterarm	23
Auge	1			25
Kreuzbeinhöhle	1			40
Weichteile der Brust-wand	1			13

Tab. 10: Lokalisation

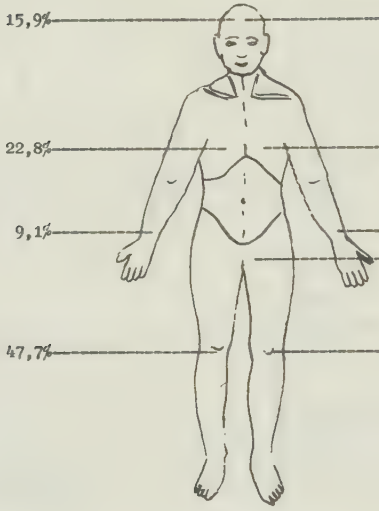
Autor	Klinik	Anzahl	Jahr	untere Extremität %	Kopf Hals %	Stamm %	obere Extremität %	Auge %	Anogenital %	Schleimhaut %	unbekannt %	
SYLVEN (113)	Stockholm	341	1949	31	33,6	26,3	8,4	1	0,3	-	0,3	
ALLEN u. SPITZ (4)	Chicago	934	1953	29,7	25,8	24,4	12,3	-	5,3	-	0,4	
MCGOVERN (65)	Australien	151	1959	34,4	32,5	19,2	13,9	-	-	-	-	
POPPE (80)	Göttingen	235	1960	29,4	26	25,2	13,6	6	-	-	-	
GEORGE (35)	New York	119	1960	39	18	30	13	-	-	-	-	Schwangere
GEORGE (35)	New York	143	1960	54	8	26	12	-	-	-	-	Nichtschwangere 14-43
GEORGE (35)	New York	189	1960	51	18	17	14	-	-	-	-	44-88
ANDREEV (6)	Sofia	104	1961	30	35,6	32,7	2	-	-	-	-	
CADE (15)	London	226	1961	46,4	16,9	20,3	10,1	-	4,4	-	1,7	
BLOCK (12)	Michigan	217	1961	28,6	31,1	19,1	12,5	-	-	-	8,7	
SINNER (98)	Zürich	145	1962	22	22,6	27,5	14,4	8,9	2	1,3	1,3	
SOUTHWICK (103)	Chicago	245	1962	26	28,6	20	16	6,5	-	-	2,9	
HESS (44)	Duisburg	111	1962	29,7	31,5	31,5	7,3	-	-	-	-	
PETERSEN (77)	Bristol	226	1962	38,9	39,8	14,2	7,1	-	-	-	-	
PETERSEN (77)	England	402	1962	38,3	25,4	18,4	14,9	-	1,2	-	1,7	
CHARALAMBIDIS (17)	Massachusetts	250	1962	29,2	30	18,4	9,6	6	1,6	2	3,2	
OCHSNER (72)	New Orleans	203	1962	19	22	35	12	7	-	-	5	
WILDNER (125)	DDR	2839	1963	20	25	22	10	19	0,6	0,8	3,6	
KORTING (59)	Mainz	113	1964	30	26,5	30,5	12,4	-	-	-	-	
MCSWAIN (66)	Nashville	203	1964	23,5	22,5	18	12	18	2	1,5	4	
		7426	Mittelwert:	32	26	23,8	11,4	3,6	0,9	0,3	1,6	
Chirurgische Universitätsklinik Erlangen		44	1966	47,7	13,6	22,8	9,1	2,3	-	-	-	

Rest: Kreuzbeinhöhle 2,3 %, Weichteile der Brustwand 2,3 %

Tab. 11: Die Lokalisationsverteilung der verschiedenen Autoren

Chirurgische Universitätsklinik
Erlangen

Lokalisationsverteilung an
der bearbeiteten Literatur



Übrige Lokalisationen:

Kreuzbeinhöhle 2,3 %	Schleimhaut 0,3 %
Weichteile der Brustwand 2,3 %	unbekannt 1,6 %

Abb. 4: Vergleich der Lokalisation der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen mit dem Durchschnitt der Literaturangaben

Lokalisation	genauere Lokalisation	Autoren
1. Auge		
	a. Chorioidea	JÄNISCH (52), KÖRBLER (58) KRETZSCHMAR (62), MANUS (64) STALLARD (105)
	b. Iris	BARTELHEIMER (10), KRETZSCHMAR (62)
	c. Ciliarkörper	BARTELHEIMER (10)
	d. Limbus	-
	e. Konjunktiven	-
	f. Tränensack	GARTMANN (29)
2. Nasenrachenraum		KRAHL (61)
	a. Nasensinus	ALLEN (4), RAVID u. ESTEVES (83)
	b. Nasenhöhle	ALLEN (4), TEUBNER (119)
3. Parotis		WILDNER (125)
4. Zentralnervensystem		PAPPENHEIM (76), PISCOL (79)
	a. Gehirn	KRETZSCHMAR (62), WILDNER (125)
	b. Rückenmark	HIRANO (47), KIEL (55)
5. Hypophyse		FREY (27)
6. Mamma		WILDNER (125)
7. Lunge		HSÜ (50), TEUBNER (118), WILDNER (125)
8. Mediastinum		WILDNER (125)
9. Oesophagus		BARTSCH (11), SUEHS (111)
10. Magen		DAVIS (21)
11. Nebenniere		WILDNER (125)
12. Knochen		WILDNER (125)
13. Urogenitaltrakt		
	a. Ureter	HARTL (40)
	b. Harnblase	HARTL (40)
	c. Vulva	ALLEN (4), HARTL (40), WILDNER (125)
	d. Vagina	HARTL (40), WILDNER (125)
	e. Uterus	ABELL (1), HARTL (40)
	f. Ovar	HARTL (40), JERNSTRÖM (53), WILDNER (125)
14. Anorectalgebiet		ALLEN (4), PACK (74), QUAN (82)

Tab. 12: Übrige Primärlokalisationen

10. Heredität

Keiner unserer Patienten gab in seiner Familie eine Erkrankung an einem malignen Melanom an.

PETERSEN (77) erwähnt zwei Fälle von Melanomalignomerkrankungen in je zwei Familien. Weitere Quellen fehlen hierzu.

11. Ätiologie

Unsere Patienten haben nicht immer in ihren Anamnesen angeben können, wie lange schon vorher eine braune Veränderung bestand. Da ich nicht weiß, ob es sich bei ihren braunen Flecken um Naevuszellnaevi oder um eine Melanosis circumscripta Dubreuilh handelte, schließe ich mich der Einteilung von PETERSEN (77) und Mitarbeitern an.

Die 44 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen gaben folgende in Tab. 13 aufgeführte frühere Hautveränderungen an:

13,6 %	Naevus von Geburt oder seit Kindheit (5, 12, 21, 31, 32, 42)	63,6 % braune, rotbraune oder blauschwarze Läsion
25 %	Naevus, Zeitpunkt der Entstehung unbekannt (3, 4, 10, 17, 24, 29, 34, 36, 37, 39, 43)	
4,5 %	Melanosis circumscripta praeblastomatosa (2, 7)	
2,3 %	pigmentierte Warze (6)	
18,2 %	spontanes Entstehen (8, 16, 18, 28, 33, 35, 38, 41)	29,5 % spontan
11,4 %	spontan, ohne Farbveränderung, z. B. Knötchen, Blase (14, 15, 19, 22, 27)	36,4 % ohne Farbveränderung oder keine Anamnese
6,8 %	Warze (20; seit Kindheit: 11, 44)	
2,3 %	Augenmelanom (25)	
2,3 %	Knoten in den regionären Lymphknoten (9)	
13,6 %	keine Anamnese (1, 13, 23, 26, 30, 40)	

Tab. 13: Angaben der 44 Patienten über vorhergehende Hautveränderungen

a. Das maligne Melanom kann durch bösartige Entartung aus einem Naevuszellnaevus (Leberfleck, Muttermal, Pigmentnaevus) entstehen und wird mit ca. 49 % als vorher bestandene Veränderung angegeben.

Verfasser	Prozent
KRETZSCHMAR (62)	50 %
MIESCHER (67)	50 %
MANUS u. LEDERBOGEN (64)	50 %
SINNER (99) 1963	50 %
SINNER (98) 1962	38,6 %
WERNSDÖRFER (123)	31 %
NIKOLOWSKI (71)	33 %
SYLVEN (113)	40 - 65 %
SODER u. OTT (102)	44,6 %
CHARALAMBIDIS (17)	56 %
TAPPEINER u. NOSKO (116)	53 %
HESS u. HESS (45)	88 %
HELLRIEGEL (41)	37 %
	ca. 49 %

Tab. 14: Prozentangaben der Melanomentstehung aus einem Naevuszellnaevus

Die in Tab. 14 angegebenen Autoren lassen als Beweis die histologische Ähnlichkeit der Zellen und die histologische Beobachtung des Überganges von einem gutartigen in ein bösartiges Melanom gelten.

Im Gegensatz zur früheren Ansicht, wonach die verschiedenen Formen der Pigmentnaevi voneinander unabhängig seien, werden heute die einzelnen Formen als gewisse Phasen ihrer Entwicklung angesehen. (SZALAY (114)) Außerdem gehört zur malignen Entartung bei Erwachsenen als Grundbedingung die sog. junktionale Aktivität (junktionale Proliferation). Bei Kindern gestattet ihr Vorkommen keine Folgerungen auf die Benignität oder Malignität der Erkrankung. Diese junktionale Aktivität zeigen aber nur der intraepidermale = junktionale Naevus und der Compound = Komplexnaevus, und deshalb werden beide als Vorläufer der malignen Melanome der Haut und der mukösen Membranen bezeichnet.

Dagegen verneint GAETMANN (32) die Entstehung des malignen Melanoms aus dem Naevuszellnaevus. Seiner Meinung nach entstehen sie aus Veränderungen melanotischer Praecancerosen und auch aus der Epidermis der Melanoma in situ.

b. Vor allem bei älteren Leuten (Durchschnittsalter 70 Jahre) kann die melanotische Praecancerose der Ausgangspunkt für das maligne Melanom sein. Wie Tab. 15 zeigt, ergibt sich bei allen Altersgruppen durchschnittlich 23 %.

Verfasser	Prozent
MIESCHER (67)	25 %
SINNER (99)	25 - 30 %
WEINSDÖRFER (123)	15 %
NIKOLOWSKI (71)	33 %
TAPPEINER u. NOSKO (116)	25 %
HESS u. HESS (45)	6,6 %
BARTELHEIMER u. MAURER (10)	30 %
	ca. 23 %

Tab. 15: Prozentangaben der Melanomentstehung aus einer melanotischen Praecancerose

c. Das maligne Melanom kann spontan ohne entsprechende Präformierung ("de novo-Typ") auf der Haut - von DUBREUILH als Melanome d'emblée bezeichnet - entstehen (s. Tab. 16). Makroskopisch kann die Haut plateauartige, papillomatöse Erhabenheiten (KRETZSCHMAR (62)) zeigen.

Verfasser	Prozent
MIESCHER (67)	25 %
SINNER (99)	20 - 25 %
WERNSDÖRFER (123)	54 %
NIKOLOWSKI (71)	33 %
SODER u. OTT (102)	39,2 %
TAPPEINER u. NOSKO (116)	25 %
HESS u. HESS (45)	5,4 %
PETERSEN (77)	27 %
HELLRIEGEL (41)	63 %
	ca. 29 %

Tab. 16: Prozentzahlen der spontanen Melanomentstehung

12, Symptomatologie

a. Malignitätszeichen (s. Tab. 17 - 18)

aa. spontanes Entstehen eines braunen Hauttumors in höherem Alter.

bb. Plötzlich eintretendes oder allmähliches Größenwachstum; dabei braucht der schnellwachsende Teil des Tumors selbst nicht mehr braun gefärbt zu sein.

cc. Zunehmende, oft gesprengelte Pigmentation und teilweise blauschwarzer Farbton.

dd. Formänderungen: 1. klein- oder großknotige Veränderungen, flächenhaft oder das Hautniveau überragend

2. nicht selten bildet sich um den Naevus herum ein graubrauner bis blauschwarzer Hof

3. Änderung der Oberflächenbeschaffenheit, Schuppung, Krustenbildung oder Umwandlung einer bisher glatten und regelmäßigen Oberfläche in eine höckrige und unregelmäßige, spontane Exfoliation (Abblätterung, allmähliche Abstoßung abgestorbener Teile)

ee. Entzündungszeichen: 1. geröteter Hof

2. Ulzeration

3. Blutung, Nässen

4. Krustenbildung

5. Sehr wichtig für die Diagnose ist auch das Auftreten von subjektiven Symptomen wie Jucken, Brennen und Schmerzen, über die die Kranken immer befragt werden sollen.

ff. Fehlen oder Ausfall der Behaarung.

Hierbei ist zu beachten, daß Jucken und Brennen zu den Frühzeichen gehören, während plötzliches Wachsen, Ulzerieren und Bluten Spätzeichen sind (SCANLON (90)).

b. Metastasen

aa. Randständige und nach der Tiefe ausstrahlende Infiltrationen; Nachweis mit der Infrarotphotographie und der Palpation.

Im Infrarotbild ist für ein infiltrierendes Wachstum eine hervorstechende Schwärzung des Kerntumors, begleitet von einem unregelmäßigen, zur Peripherie hin fein aufgefaserten Pigmentsaum als Zeichen der zentrifugalen Tumorinfiltration, kennzeichnend (F. HESS (44)).

bb. Bildung von festen Sekundärknötchen innerhalb der Naevi oder als Satelliten in der Umgebung = lymphogene Töchtergeschwülste (HARTL (40)).

cc. Beteiligung der regionären Lymphknoten;

6 Patienten, ca. 14 %, bemerken zuerst Massen in der Achselhöhle, Leiste oder am Hals (3, 9, 19, 29, 36, 39).

Häufigkeit	Symptome	Patientennummern
20 x	Wachstum, Vergrößerung	5, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 21, 22, 27, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 44
12 x	Bluten	5, 7, 11, 12, 14, 17, 21, 32, 33, 35, 36, 42
7 x	Schmerzen, Jucken, Brennen	17, 21, 27, 33, 35, 40, 44
5 x	spontanes Auftreten eines braunen Fleckes oder einer Verfärbung	8, 28, 33, 38, 41
5 x	Nässen	21, 35, 39, 42, 44
4 x	Ulzeration	3, 5, 17, 27
2 x	plötzliches Auftreten eines Knotens	19, 22
2 x	zuerst Knoten in den regionären Lymphknoten	9, 44
1 x	geröteter Hof um den Naevus	4
1 x	Schwellung	22
1 x	dunkle Schorfbildung	18
1 x	Druck auf das Nachbarorgan Auge	16
1 x	kleine Erhabenheit	42

Tab. 17: Die verschiedenen Symptome unserer 44 Patienten an Hand der Anamnese und des klinischen Befundes.

Häufigkeit	Symptomenkombination	Patientennummern
10 x	Wachstum + Blutung	5, 7, 11, 12, 14, 17, 21, 32, 33, 35
6 x	Wachstum + Schmerzen	17, 21, 27, 33, 35, 44
4 x	Wachstum + Nässen	21, 35, 39, 44
3 x	Wachstum + Ulzeration	5, 17, 25
4 x	Wachstum + Blutung + Schmerzen	17, 21, 33, 35

Tab. 18: Symptomenkombination

Nur verstärkte Pigmentbildung ohne Größenzunahme und ohne entzündliche Symptome ist kein Zeichen von Malignität, besonders, wenn mehrere Naevi gleichzeitig dunkel werden, das als Ausdruck einer Phase gesteigerten Wachstums (STROBEL (110) und MIESCHER (67)) gewertet werden muß.

Bei unseren 44 Patienten wurde das häufige Auftreten von Symptomenkombinationen beobachtet (s. Tab. 18).

13. Ursachen der malignen Entartung

a. Trauma

SZALAY (114), HELLRIEGEL (41) und TEUBNER (117) nehmen als das auslösende Moment einer malignen Entartung ein Trauma an, das von mechanischer, chemischer, thermischer oder Strahlenwirkung herrühren kann. BARTELHEIMER (10) und MAURER sehen als Ursache der malignen Entartung nur die mechanische Verletzung an (Stoß, Quetschung, ständiger Druck oder Scheuern von Wäscheteilen). BÜNGELER erkennt wiederholten Traumen einen synkarzinogenetischen Faktor zu. SINNER (98) unterbaut diese Hypothese mit folgenden empirischen Beweisen. Das maligne Melanom ist an Stellen lokalisiert, die häufig einem Trauma ausgesetzt sind. Da die Hälfte der malignen Melanome ihren Ausgang von Pigmentnaevi nimmt, ist es sehr wahrscheinlich, daß das Trauma für die maligne Entartung eine Rolle spielt. Folgenden Traumen schreibt er eine auslösende Wirkung zu.

aa. Mikrotraumen an Füßen, Schulter, Kopf und Händen, sowie durch Scheuern von Kleidern, Verletzung beim Rasieren, Reibung durch Heftpflaster, Hosenträger usw.

bb. Makrotraumen durch Anstoßen, Splitterverletzungen, Granaten und den Versuch der Entfernung mit einem Instrument.

cc. Iatrogen diagnostische Traumatisierung durch Probeexcision, Teilexcision, Excision nicht im Gesunden, Punktion usw.

dd. Erschreckend oft wird eine unsachgemäße Behandlung durch den Patienten selbst, Kurpfuscher, Hausarzt durchgeführt, z. B. Ätzen, Abbinden, Ausbrennen, Abschneiden, Koagulierung, Aufstechen mit der Nadel usw.

Unsachgemäße Therapie an unseren Patienten bei einer vorhergehenden Behandlung.

1. Langzeitige Salbenbehandlung (41)

2. Probeexcision (mit und ohne Bestrahlung) (21, 41)

3. Ausschneidung mit dem Elektrokauter (20, 24)

4. Excision durch den Hausarzt ohne Histologie (3, 36)

5. Operation in Lokalanästhesie (16)

6. Ausbrennen (29)

Gegen die Entstehung durch Traumen sprechen sich MIESCHER (67), TAPPEINER (116) u. NOSKO, PETERSEN (77), ALLEN (3), GREITHER (36), HERZBERG (43), SYLVEN (113), CADE (15), SCHREUS (93), SPIER (104), SCHUERMANN (95) und HOLCIK (49) aus. Sie führen folgende Gegenbeweise an:

aa. Die Entstehung eines primären malignen Melanoms des Auges, der Schleimhäute, des Zentralnervensystems und anderer Organe durch ein Trauma ist unwahrscheinlich (GARTMANN (34)).

bb. Die Lokalisation des Naevuszellnaevus auf der Körperoberfläche entspricht nicht dem Verteilungsmuster der malignen Melanome (HERZBERG (43), PACK (74)).

cc. Das Vorkommen primärer maligner Melanome auf der Körperoberfläche entspricht nicht der Häufigkeit der Traumen an diesen entsprechenden Körperregionen (GARTMANN (34), PACK (74) und SCHAUER (91)).

dd. PACK (74) et al., SCHAUER (91), GARTMANN (34) und KRETZSCHMAR (62) berichten von über 500 Fällen von Naevusexcisionen, bei denen, obwohl öfters nur Teilresektionen und unvollständige Zerstörung mit der Diathermie angewandt wurden, es nie zur malignen Entartung gekommen ist.

ee. GAUTMANN (34) behauptet, daß akute oder chronisch traumatisierte Fälle von Melanosis circumscripta praeblastomatosa feingeweblich noch keine Übergänge in ein malignes Melanom erkennen ließen.

Alle Autoren sind sich aber einig, daß das Trauma das Wachstum und die Metastasierung beschleunigt. Das Trauma bewirkt durch Anwachsen des lokalen Ödems einen Druck auf das Gewebe; dadurch wird die Passage von malignen Zellen in Venen und Lymphbahnen begünstigt.

Mit Bezug auf unsere Patienten möchte ich erwähnen, daß das Auftreten eines oder mehrerer Malignitätszeichen sie zum Arztbesuch veranlaßte. Dies steht im Gegensatz zu ihrer Behauptung, daß durch die Beseitigung ihres Muttermales die maligne Entartung zustandegekommen sei. Traumen wurden von vier Patienten (3, 18, 28, 31) als Ursache angegeben. Davon entstand bei einem Patienten (28) ein malignes Melanom an der Stelle der Fußsohle, an der er sich eineinhalb Jahre vorher einen Stein eingetreten hatte. Ein anderer Patient (31) führte seine maligne Entartung auf eine Impfung vor ca. 30 Jahren zurück. Zwei Patienten (18, 3) vermuten die Entstehung ihres malignen Melanoms durch die Reizwirkung eines reibenden Schuhes bzw. durch Wundscheuerung eines Naevus.

SINNER (98) fordert drei Vorbedingungen für den ursächlichen Zusammenhang von Trauma und Geschwulst; genügend starkes Makrotrauma, der Tumor muß am Ort der Gewalteinwirkung entstehen, und der zeitliche Abstand zwischen verursachendem Trauma und dem Auftreten des Tumors soll durchschnittlich 5,2 Monate betragen.

b. Im angelsächsischen Schrifttum hält man die Entgleisung des Melaninstoffwechsels für die ursächliche Voraussetzung für die Entartung von Naevi.

c. Hormonelle Einflüsse

Hierbei spielen die Keimdrüsen, die Nebennieren, die Placenta und die

Hypophyse eine wichtige Rolle, deren histochemischer und biologischer Mechanismus aber weitgehend unbekannt ist. Dafür spricht auch die Altersverteilung der malignen Melanome mit einer weitgehenden Parallelität mit den hormonaktiven Lebensphasen. (selten vor der Pubertät, Maximum nach der Pubertät, Absinken zur Zeit der Menopause und erneuter Anstieg im Greisenalter)

Den Zusammenhang zwischen Pigmentation und Hormonen zeigen eine Anzahl von natürlichen, klinischen und experimentellen Beobachtungen: Seltenheit bei Kindern, Ansteigen der Pigmentzahl, Größe und Pigmentation nach der Pubertät, Pigmentation bei Morbus Addison und Pigmentabnahme bei Cortisonbehandlung. Bei Graviden findet man die zunehmende Pigmentation des Warzenhofes, der Achselhöhle, der Leistenbeuge, der Vulva, des Gesichtes und der Linea alba, die dann Linea fusca genannt wird.

In Einzelfällen ist die maligne Umwandlung eines praeexistenten Naevuszellnaevus während der Schwangerschaft beobachtet worden (CADE (15), PACK (74) und WERNSDÖRFER (123)). HARTL (40), GARTMANN (29), CADE (15), WERNSDÖRFER (123), GEORGE (35) und PACK (74) sind sich einig, daß die Schwangerschaft das Wachstum und die Ausbreitung der malignen Melanome beschleunigt, was mit der physiologischen Pigmentzunahme und der gesteigerten Tätigkeit der Nebennierenrinde in der Schwangerschaft zusammenhängen dürfte, und damit, daß die weiblichen Sexualhormone, besonders das Progesteron, die Melanogenese stimuliert. Für CADE (15) besteht kein Grund, die Schwangerschaft einer Melanompatientin zu unterbrechen; auch GEORGE (35) mit FORTNER (26), WHITE (124) und HARTL (40) haben festgestellt, daß Schwangere die gleichen Heilungsaussichten haben wie Nichtschwangere. WERNSDÖRFER (123) spricht von der Notwendigkeit, keine Schwangerschaft vor fünf Jahren nach Erfolg der Melanomalignombehandlung eintreten zu lassen. Auch GARTMANN (29) äußert sich zur Schwangerschaftsunterbrechung und behauptet, daß nur bei ausgesprochenen Melanomfrühfällen eine Unterbrechung die Ausstreuung von Metastasen verhüten kann.

Auch in unserem Krankengut befand sich eine Patientin (5), bei der ein Muttermal am rechten Unterschenkel während einer Schwangerschaft größer

wurde und aufbrach. Nach Exstirpation und Blockdissektion lebt sie nun seit vier Jahren und zwei Monaten rezidivfrei.

d. Sonnenbestrahlung

Wenige Wissenschaftler sehen in intensiver Sonnenbestrahlung eine weitere Ursache für die Entartung zum Melanomalignom. WINDEYER (126) und MCGOVERN (65) haben für Australien festgestellt, daß die Häufigkeit der malignen Hautmelanome in tropisch-subtropischen Gebieten größer ist als in gemäßigten Zonen. Dies widerspricht meiner Meinung nach den Feststellungen, daß Menschen weißer Hautfarbe häufiger erkranken als Neger.

14. Verhalten der malignen Melanome im Vergleich zu anderen Blastomen

Bei der Betrachtung des malignen Melanoms ergeben sich verschiedene Abweichungen von anderen Blastomen, vor allem im pathologischen Geschehen.

Es kann für das maligne Melanom als kennzeichnend angesehen werden, daß sich spontan ein brauner Hauttumor bilden kann, der sich allmählich oder rasch ausbreiten kann. Bei zunehmender Pigmentation kann es dabei zu deutlichen Formveränderungen kommen, die von knotigen Erhöhungen der Haut bis zu krustenähnlichen Umwandlungen einer bisher glatten und regelmäßigen Hautoberfläche reichen und sich plötzlich entzünden. Dabei gelten für das Frühstadium besonders Jucken und Brennen, für das Spätstadium Krustenbildung, rasches Wachstum und Blutung als besonders charakteristisch.

Besonders kennzeichnend für das maligne Melanom ist das Fehlen von Bluteiweißveränderungen und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeitsveränderungen, solange keine lebenswichtigen Organe wie Gehirn und Leber betroffen sind, die dann ihrerseits eine Veränderung des Serums herbeiführen.

Als alarmierendes Zeichen beim Verhalten des malignen Melanoms muß die Metastasierung angesehen werden. Im Gegensatz zu anderen Blastomen, die zuerst die Lymphknotenstationen befallen, setzt das maligne Melanom schon auf seinem Weg zu den einzelnen regionären Lymphknotenstationen Metastasen.

Ein weiterer Unterschied des malignen Melanoms liegt in der Tatsache, daß seine Strahlenempfindlichkeit im Vergleich zu anderen Blastomen der Haut wesentlich niedriger liegt. Ebenso spricht es kaum auf Zytostatika an.

SCHREUS (92) betont weiterhin, daß Melanomkranke keine mit Sicherheit erhöhte Speicherung von Isotopen haben, sodaß eine Diagnostik auf dieser Grundlage nicht durchgeführt werden kann.

Vergleicht man den Krankheitsverlauf des malignen Melanoms mit dem eines anderen Hauttumors, so findet man in der späten Kachexie einen weiteren Unterschied zu den anderen Blastomen der Haut. Bei Malignomelanompatienten

kann man nämlich beobachten, daß sie weder durch ihr Aussehen noch durch Gewichtsverlust einen Hinweis auf die Schwere ihrer Erkrankung geben. Es fehlen nämlich die zur Kachexie führenden Abbaustoffwechselprodukte, woran andere Tumorträger sterben. Melanomkranke sterben im allgemeinen an Ausfalls- und Verdrängungserscheinungen, die durch das Wachstum in lebenswichtigen Organen verursacht werden, sowie durch allgemeine Metastasierung.

Diese Punkte bestimmen im wesentlichen den Krankheitsverlauf des malignen Melanoms.

15. Metastasierung

Der Ablauf des Melanomleidens ist im Einzelfalle außerordentlich verschieden. Meistens führen die malignen Melanome in kürzester Zeit und unaufhaltsam zum Tode durch Bildung zahlreicher Metastasen in fast allen Organen.

Das Melanom besitzt eine große, nicht voraussehbare Metastasierungstendenz, die sich schon manifestieren kann, wenn der Tumor kaum Stecknadelkopfgröße hat. Es ist aber auch ein Fall beobachtet worden, bei dem es nach mehr als zehn Jahren bei völliger Symptomfreiheit (43) plötzlich zum Auftreten von Fernmetastasen kam, die dann in kurzer Zeit zum sicheren letalen Ende führten. Diese Verlaufsweise ist es vor allem, die es nicht geboten erscheinen läßt, beim Melanomalignom wie beim Karzinom nach fünfjähriger Rezidivfreiheit schon von "Heilung" zu sprechen. In der Literatur wird von Metastasen berichtet, die nach 25 und 32 Jahren aufgetreten sind; vor allem nach Augenmelanomen (MANUS (64) u. LEDERBOGEN).

a. Örtliche Ausbreitung

Nicht einmal die weite Excision im Gesunden kann verhindern, daß Rezidive auftreten. Es gibt epidermale und lymphatische Satelliten. Die epidermalen erheben sich in der Nähe des Tumors von den epidermalen Melanocyten und liegen gewöhnlich außerhalb des pigmentierten Gebietes. Die lymphatischen Satelliten unterscheiden sich von den epidermalen dadurch, daß die Tumorzellen in den Lymphgefäßen liegen.

b. Die häufigste Ausbreitung ist die lymphatische, die sich auf den oberflächlichen und tiefen Lymphbahnen vollzieht. Die Prognose ist fast aussichtslos, wenn bei der mikroskopischen Untersuchung die Tumorzellen schon in den tiefen Lymphgefäßen gefunden werden.

Die am häufigsten betroffenen regionären Lymphknoten sind:

aa. die inguinalen, wenn die untere Extremität befallen ist; später erkranken auch die Lymphknoten entlang der Arteria iliaca externa.

bb. die axillären bei Erkrankung der oberen Extremität,

cc. die praeauriculären vom Gesicht her und später die Lymphknoten entlang der Vena jugularis,

dd. die popliteal und epitrochlearen Lymphknoten sind selten befallen,

ee. beim malignen Melanom des Stammes ist die Ausbreitung entlang den Lymphbahnen zur Achselhöhle oder Leiste gegeben.

c. Die Ausbreitung erfolgt auch auf dem Blutwege. SODER (101) behauptet, daß die hämatogene Aussaat aber viel seltener ist. Die Tumorzellen liegen dem Gefäßendothel unmittelbar auf, dadurch bilden sich die Metastasen in den großen Filterorganen Lunge und Leber aus. Nicht jede Verschleppung maligner Zellen bedeutet eine Metastasierung. Vermutlich kommt es zur Abkapselung in den Kapillaren, die nach Jahren noch lebensfähige Tumorzellen enthalten können (MANUS (64) u. LEDERBOGEN).

BB. Therapie

Die Behandlungsform hat sich im Laufe der Jahre geändert, da mit neuen Behandlungsmethoden auf bessere Ergebnisse gehofft wurde (s. Tab. 19).

Bis 1960 wurden die primären Herde, die abführenden Lymphbahnen und die ersten größeren Lymphstationen vorbestrahlt. Unmittelbar an diese Vorbestrahlung schloß sich die Totalexstirpation des Primärtumors mit einem Saum von 5 cm gesunden Gewebes dreidimensional an, ohne daß auf primären Wundverschluß Rücksicht genommen wurde.

Nach 1960 wurde nachbestrahlt; 4 - 6 Wochen später erfolgte die Ausräumung der Lymphdrüsen, unabhängig davon, ob sie mitbefallen waren oder nicht.

Ab 1961 wurde zusätzlich routinemäßig mit Zytostatika behandelt. Vor allem wurden die Präparate Trenimon, Endoxan, Proresid Sandoz und Methotrexat angewandt (s. Tab. 28 - 31).

Ab August 1965 wird zusätzlich noch die Perfusion und Infusion mit den Zytostatika Trenimon und Methotrexat bei malignem Melanom der Extremitäten durchgeführt (s. Tab. 29 und 32).

Lokalisation	Stadium	chirurg.	chirurg. + Zytostatika	Strahlen	chirurg. + Strahlen	chirurg., Strahlen + Zytostatika	Zahl
untere Extremität	I	3 (22, 33, 35)	3 (5, 11, 15)	-	4 (18, 21, 27, 38)	1 (28)	11
	II	1 (26)	2 (20, 24)	-	4 (3, 30, 42, 43)	3 (6, 37, 41)	10
obere Extremität	I	-	1 (17)	-	-	-	1
	II	-	2 (39, 44)	-	-	-	2
	III	-	-	-	1 (23)	-	1
Stamm	I	3 (4, 10, 32)	1 (12)	-	1 (31)	-	5
	II	1 (9)	-	-	2 (8, 29)	1 (36)	4
	III	-	1 (34)	-	-	-	1
Kopf und Hals	I	1 (7)	1 (14)	-	-	-	2
	II	1 (16)	-	1 (2)	-	1 (19)	3
	III	-	-	-	1 (1)	-	1
Auge	II	1 (25)	-	-	-	-	1
Kreuzbeinhöhle	III	1 (40)	-	-	-	-	1
Brustwand	III	-	-	-	1 (13)	-	1
		12	11	1	14	6	44

Tab. 19: Angewandte Therapiearten bei den 44 Patienten

1. Angewandte Therapien in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen

a. chirurgisch

aa. Excision

Zwölf Patienten wurden rein chirurgisch (s. Tab. 20 - 24) und weitere elf zusätzlich mit Zytostatika (s. Tab. 29 - 32) behandelt. Die Excision des malignen Melanoms geschah, wenn möglich, in Vollnarkose und weit im Gesunden nach allen drei Richtungen ohne Rücksicht auf Deckung des Defektes. Zweimal wurde eine Schultergürtelamputation (39, 44) und zweimal eine Oberschenkelamputation (18, 35) ausgeführt.

Nach der Entfernung des malignen Melanoms wurde der Defekt noch mit Transplantaten gedeckt.

1. ein Spalthauttransplantat (41),
2. eine Reverdinhautverpflanzung (33),
3. eine Lappendeckung (28) und
4. eine Dermatomlappenplastik (43).

Untere Extremität

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Monate	verstorben
I	2	Excision	27	-	9	+
		einmal mit Lappendeckung	28	5	1	+
	1	Lymphstrangausräumung nach auswärtiger Excision	38	1	-	
	4	Excision und Lymphknotenausräumung	5	4	2	
			11	1	9	
			15	3	5	+
			33	-	8	
	2	Oberschenkelamputation	18	1	5	
		einmal mit Leistenlymphknotenausräumung	35	-	6	
	1	Exartikulation der Großzehe	22	5	10	+
	1	Fettgewebsexstirpation nach auswärtiger Excision und Lymphknotenausräumung	21	6	-	
II	5	Exstirpation und Lymphknotenausräumung	3	-	4	+
			41	-	5	
			42	-	7	
		einmal Lymphstrangausräumung	20	1	1	+
		einmal Ausräumung der Lymphknoten bis zur Aortenbifurkation	37	-	11	
	1	Deckung eines Strahlenulcus mit einem Hautlappen	43	12	-	+
	2	Rezidivexcision und	6	5	-	
		Bauchlymphknotenentfernung	24	1	11	+

Tab. 20: Chirurgische Therapie an der unteren Extremität

Kopf und Hals

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Überlebenszeit Monate	verstorben
I	1	Excision	7	-	1	+
	1	Ohramputation und Neckdissektion	14	5	-	
II	1	Exstirpation und Lymphknotenausräumung	19	-	11	+
	1	Rezidivexstirpation	16	2	-	+

Tab. 21: Chirurgische Therapie an Kopf und Hals

Stamm

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Überlebenszeit Monate	verstorben
I	5	Excision	4	1	2	
			10	verschollen		
			31	1	-	+
			32	2	9	
		einmal mit Achselhöhlenausräumung	12	-	5	
II	2	Ausräumung der Axilla	29	-	1	+
		einmal mit späterer Achselhöhlenrezidiventfernung	36	2	3	+
III	1	Unterlappenresektion der Lunge	34	7	-	+

Tab. 22: Chirurgische Therapie am Stamm

obere Extremität

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Monate	verstorben
I	1	Excision und Achselhöhlenausräumung	17	-	10	+
II	2	Schultergürtelamputation einmal mußten zwei Lymphknoten in der Bauchhöhle entfernt werden,	39	1	4	+
		das andere Mal war vorher schon die Excision und radikale Ausräumung versucht worden,	44	2	3	+
	1	Exstirpation der Mamma und Achsellymphknotenausräumung	9	4	11	+

Tab. 23: Chirurgische Therapie an der oberen Extremität

Weichteile der Brustwand

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Monate	verstorben
III	1	Tumorresektion nach Pneumothorax	13	-	4	+

Tab. 24: Chirurgische Therapie an der Brustwand

bb. Lymphknotenausräumung

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Therapien wurden bei 23 Patienten die regionären Lymphknotengebiete ausgeräumt (s. Tab. 25).

Bei vier Patienten (14, 17, 21, 35) waren keine klinisch kranken Lymphknoten vorhanden. Trotzdem wurde eine prophylaktische Blockdissektion angewandt, da der Sitz des Primärtumors eine weite Excision mit gleichzeitiger regionärer Lymphknotenausräumung ermöglichte. Bei palpablen Lymphknoten wurde die sofortige Ausräumung bei acht Patienten (1, 3, 9, 20, 24, 39, 41, 44) ausgeführt. Bei einem Patienten (37) wurden außerdem bis zur Aortenbifurkation, bei einem anderen (6) im Retroperitonealraum die Lymphknoten entfernt. Zweimal (6, 24) war die Entfernung einzelner Bauchlymphknoten nötig. In sieben Fällen wurde die Lymphknotenausräumung zwei Wochen bis zwei Monate später ausgeführt, damit sich die Lymphbahnen von ihren Tumorzellen reinigen konnten (5, 11, 12, 15, 33, 37, 42). Im Falle der Ausbreitung entlang der Lymphwege sollte dadurch ein Übergreifen auf die Bauchwand, bzw. auf die Brust und den Hals durch den Halt in den regionären Lymphknotenstationen erschwert werden.

Lokalisation	Stadium	Lymphknoten nicht entfernt (bestrahlt)	Lymphknoten und Primärtumor entfernt	Lymphknoten zwei Wochen nach Primärtumor entfernt	Lymphknoten drei Wochen nach Primär-tumor entfernt	Lymphknoten vier Wochen nach Primär-tumor entfernt	Lymphknoten acht Wochen nach Primär-tumor entfernt	Lymphknoten sofort nach Einweisung entfernt	Zahl
untere Extremität	I	4 (18, 22, 27, 28)	2 (21, 35)	2 (11, 15)	-	2 (5, 33)	-	1 (38)	11
	II	3 (26, 43, bestr. 30)	4 (3, 20, 24, 41)	-	1 (42)	-	1 (37)	1 (6)	10
obere Extremität	I	-	1 (17)	-	-	-	-	-	1
	II	-	2 (39, 44)	-	-	-	-	-	2
	III	1 (23)	-	-	-	-	-	-	1
Stamm	I	4 (4, 10, 31, 32)	-	-	-	1 (12)	-	-	5
	II	1 (8)	1 (9)	-	-	-	-	2 (29, 36)	4
	III	1 (34)	-	-	-	-	-	-	1
Kopf und Hals	I	1 (7)	1 (14)	-	-	-	-	-	2
	II	2 (16, bestr. 2)	1 (19)	-	-	-	-	-	3
	III	1 (1)	-	-	-	-	-	-	1
Auge	II	1 (25)	-	-	-	-	-	-	1
Kreuzbein	III	1 (40)	-	-	-	-	-	-	1
Brustwand	III	1 (13)	-	-	-	-	-	-	1
		21	12	2	1	3	1	4	44

Tab. 25: Zeitlicher Abstand der Lymphknotenausräumung zur Primärtumorentfernung

b. Verordnete Strahlentherapie in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen

Die Bestrahlung wurde als alleinige Therapie (s. Tab. 26) oder zusätzlich zum chirurgischen Vorgehen (s. Tab. 27 und 28) angewandt.

Nur bei einer Patientin (2) mit malignem Melanom der Schläfe im Stadium II und zwar im Jahre 1948 wurde die Röntgentiefenbestrahlung als alleinige Therapie angewandt.

Eine Patientin (9) kam nach alleiniger Strahlentherapie eines malignen Melanoms der Bauchhaut mit einem ausgedehnten Mammamelanom und Achsellymphknotenmetastasen in die Chirurgische Universitätsklinik.

Kopf und Hals

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahr	Monate	verstorben
II	1	Röntgentiefenbestrahlung	2	1	-	+

Tab. 26: Alleinige Strahlentherapie an Kopf und Hals

c. Kombinierte Therapie in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen (chirurgische und Strahlentherapie)

Bestrahlt und chirurgisch behandelt wurden elf der Patienten (3, 9, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 38, 41, 42) (s. Tab. 27 und 28).

Prophylaktisch wurden postoperativ vier Patienten (3, 27, 36, 38) bestrahlt. Bei einer Patientin (30) traten nach Oberschenkelamputation Lymphknotenmetastasen auf, die mit einer Gesamtdosis von 4100 r bestrahlt wurden.

Ab 1963 wurde routinemäßig mit schnellen Elektronen vorbestrahlt (28, 42).

Eine Patientin (8) kam trotz auswärtiger kombinierter Behandlung mit einem Rezidiv und vielen Hautmetastasen in unsere Klinik (s. Abb. 5 und 6).

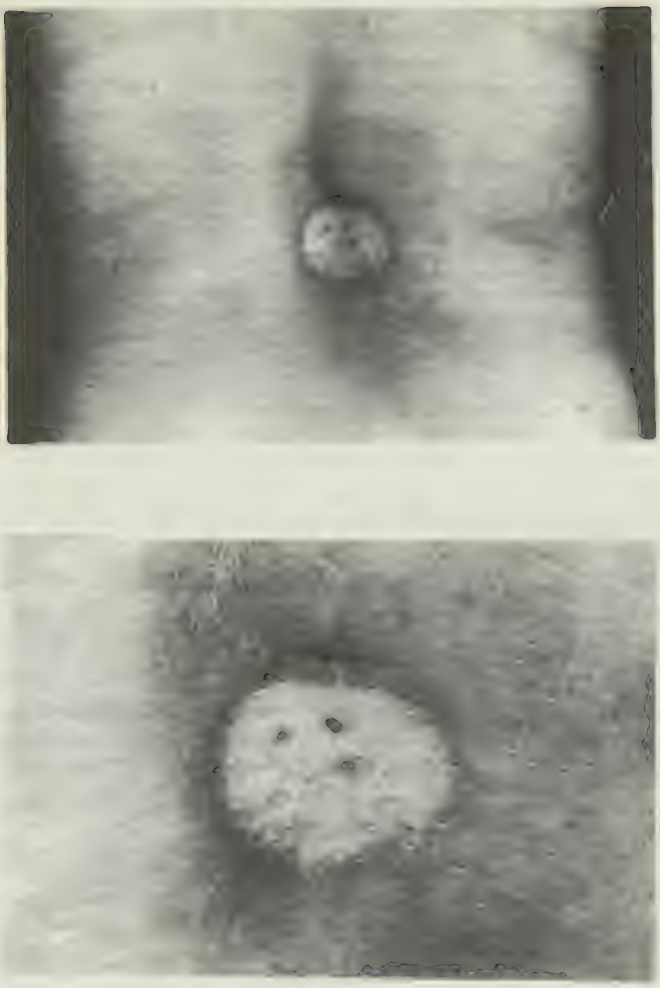


Abb. 5 und 6: 47jährige Patientin (R) mit Rezidiv und Hautmetastasen fünf Monate nach kombinierter Behandlung

untere Extremität

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Überlebenszeit Monate	verstorben
I	1	Vorbestrahlung	28	5	1	+
	2	Nachbestrahlung	27	-	9	+
		einmal mit 7200 r auf das Operationsfeld und 3400 r auf die Leiste mit schnellen Elektronen	38	1	-	
II	3	Vorbestrahlung	37	-	11	
			41	-	5	
			42	-	7	
	1	Nachbestrahlung	3	-	4	+
	1	Bestrahlung von Lymphknoten-Metastasen mit 4100 r	30	7	-	

Tab. 27: Zusätzlich zur chirurgischen Therapie angewandte Strahlentherapie an der unteren Extremität

Stamm

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Überlebenszeit Monate	verstorben
II	3	Bestrahlung	9	4	11	+
			36	2	3	+
		einmal mit Röntgentiefenstrahlen	29	-	1	+

Tab. 28: Zusätzlich zur chirurgischen Therapie angewandte Strahlentherapie am Stamm

d. Zytostatische Behandlung

Zusätzlich wurden 17 Patienten mit Zytostatika behandelt (s. Tab. 29 - 32).

Seit dem Jahre 1961 wurden in unserer Klinik den Patienten zusätzlich zu den beschriebenen Therapien Zytostatika, vor allem Tris = Trenimon, sowie SGP = Proresid Sandoz, Methotrexat und Endoxan verabreicht. Leider konnten keine Erfolge registriert werden.

Ein großer Teil unserer Patienten vertrug Trenimon gut, wenige klagten über Unwohlsein (20, 39), Erbrechen (39) und Magen- und Darmkrämpfe (20, 24) nach Zytostatikaeinnahme, sodaß das Mittel abgesetzt werden mußte. Außerdem kam es vereinzelt zu Leukopenien und bei einer Patientin (15) zur Teilaplasie des Knochenmarkes.

Ab August 1965 wird die Perfusion und Infusion mit Zytostatika beim malignen Melanom der Extremitäten angewandt. Bei einem Patienten (37) wurde drei Tage lang eine Dauerinfusion in die Arteria femoralis mit 50 mgr Methotrexat/die vorgenommen; einer anderen Patientin (41) wurde eine Stunde lang mit der kleinen Herzlungenmaschine Trenimon perfundiert. Ein dritter Patient (12) hatte eine arterielle Perfusion über den truncus cervicalis mit 210 mgr Methotrexat und 0,2 mgr Trenimon. Die extrakorporale Zirkulation erlaubt die Anwendung hoher Dosen Trenimon oder Methotrexat bei hoher lokaler Konzentration und minimaler systematischer Wirkung. Alle drei Patienten leben noch; allerdings liegen diese Eingriffe erst kurze Zeit zurück.

untere Extremität

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Überlebenszeit Monate	verstorben
I	3	Trenimon = Tris einmal 10,5 mgr.	5	4	2	
		einmal 8,6 mgr.	15	3	5	+
		einmal 2,7 mgr.	28	5	1	+
	1	SGP = Proresid Sandoz, 4 x 1 - 7 x 1 Kapsel/die	11	1	9	
II	2	Trenimon einmal 4,1 mgr.	20	1	1	+
		einmal 0,4 mgr. und Endoxan	24	1	11	+
	1	Instillation von Trenimon in den Retroperitonealraum und 5 Kapseln/die SGP	6	5	-	
	1	Drei Tage lang zytostatische Dauerinfusion in die Arteria femoralis mit 50 mgr. Methotrexat/die und 6 x 6 mgr. Leukovorin-Faktor intramuskulär	37	-	11	
	1	Perfusion von Trenimon mit der kleinen Herzlungenmaschine	41	-	5	

Tab. 29: Zusätzliche Zytostatikabehandlung bei malignem Melanom der unteren Extremität

Kopf und Hals

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Überlebenszeit Monate	verstorben
I	1	2,8 mgr. Trenimon	14	5	-	
II	1	8,1 mgr. Trenimon	19	-	11	+

Tab. 30: Zusätzliche Zytostatikabehandlung bei malignem Melanom an Kopf und Hals

Stamm

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Monate	verstorben
I	1	216 mgr Leukovorin intramuskulär und Perfusion von 200 mgr Methotrexat und 0,2 mgr Trenimon	12	-	5	
II	1	40,1 mgr Trenimon	36	2	3	+
III	1	1,6 mgr Trenimon	34	7	-	+

Tab. 31: Zusätzliche Zytostatikabehandlung bei malignem Melanom des Stammes

obere Extremität

Stadium	Anzahl	Therapie	Patientennummer	Überlebenszeit Jahre	Monate	verstorben
I	1	3,2 mgr Trenimon	17	-	10	+
II	2	Trenimon				
		einmal 9,6 mgr	39	1	4	+
		einmal 10,6 mgr	44	2	3	+

Tab. 32: Zusätzliche Zytostatikabehandlung bei malignem Melanom der oberen Extremität

In den Tabellen 20 - 32 sind vier Patienten (1, 23, 25, 40) nicht mit aufgeführt, da sie wegen ihres fortgeschrittenen Leidens in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen nur noch konservativ behandelt wurden.

Eine Patientin (1) mit malignem Melanom im III. Stadium an der Schläfe war schon auswärts bestrahlt und excidiert worden. Da sie mit Metastasen am Kieferwinkel und Lungenhilus zur Aufnahme kam, wurde keine Therapie mehr versucht. Sie verstarb drei Jahre nach der Excision.

Eine andere Patientin (23) mit malignem Melanom im III. Stadium am Unterarm kam mit Lungenmetastasen nach auswärtiger kombinierter Behandlung. Sie verstarb nach einem Jahr.

Vor sechs Monaten kam eine Patientin (25) zwei Jahre und sechs Monate nach der Enukleation ihres Auges - wegen eines malignen Melanoms mit einer Metastase am Hinterkopf - zur Aufnahme. Wegen des hohen Alters (79 Jahre) der Patientin wurde die Metastase nicht entfernt.

Die letzte Patientin kam im Stadium III nach einer nicht radikal ausführbaren Tumorexstirpation der Kreuzbeinhöhle in die Chirurgische Universitätsklinik. Der Tumor hatte schon das Kreuz- und Steißbein zerstört und war in den Epiduralraum eingebrochen. Sie wurde lediglich konservativ behandelt. Sie verstarb ein Jahr und drei Monate nach der Tumorexstirpation.

2. Literatur zu den einzelnen Therapiearten

a. Zur chirurgischen Therapie

aa. Zur Excision

OLSEN (73) spricht sich gegen die Mitentfernung der darunterliegenden Fascie aus, da häufiger regionäre Lymphknotenmetastasen aufgetreten sind, während OCHSNER (72) die Mitentfernung der tiefen Fascie für nötig hält.

In England und den USA wird hauptsächlich radikalchirurgisch vorgegangen (BLOCK (13), FORTNER (24), PETERSEN (78), PACK (75) usw.); in Frankreich geht man elektrochirurgisch vor. MIESCHER (68), TAPPEINER (116), GREITHER (36) u. a. verlangen Vollnarkose, da die örtliche Umspritzung eine Verletzungsgefahr und die Möglichkeit der Abschwemmung von Geschwulstzellen bringt.

Für das Stadium I empfehlen GRÜNEBERG (38) und KORTING (59) eine tiefe Vereisung des Tumors und seiner Umgebung mit Kohlensäureschnee. Diese Fixierung des Gewebes soll eine Absiedelung von Geschwulstzellen während der Ausschneidung mit dem Diathermiemesser oder -schlinge verhindern. Über den Wert dieses neuen Verfahrens können die Autoren aber noch kein definitives Urteil abgeben.

bb. Zur Lymphknotenausräumung

Viele Autoren, wie ALLEN und SPITZ (4), DAS GUPTA (20), FORTNER (25), MIESCHER (68), PETERSEN (78), SANTLER (89), SCANLON (90), SOUTHWICK (103), TEUBNER (117) usw. empfehlen die Lymphknotenausräumung, ungeachtet der Wahrscheinlichkeit des Befalls. Den Vorteil sehen sie darin, daß bei klinisch negativen Lymphknoten trotzdem oft histologisch ein Befall nachgewiesen werden konnte und so die Heilungsrate signifikant höher lag. Als Nachteil wird die leichte Entstehung von Lymphstauungen

und von generalisierter Metastasierung angesehen, da keine Schranke mehr vorhanden ist.

TEUBNER (117) fordert zusätzlich noch eine Nachbestrahlung des Lymphknotengebietes.

b. Zur Strahlentherapie

Die alleinige Strahlenbehandlung hat, soweit es den Primärtumor betrifft, sich nach GREITHER (36), HELLRIEGEL (42), HESS (44) und WERNSDÖRFER (123) als günstig erwiesen. In Bezug auf Metastasen ist die Leistungsfähigkeit der Strahlen viel geringer. GREITHER (36) glaubt, daß die Bestrahlung der Umgebung des Ausgangstumors vielleicht imstande ist, durch Verödung der abführenden Lymphwege einer lymphogenen Absiedelung vorzubeugen. HELLRIEGEL (42) therapiert in zwei Bestrahlungsserien. In der ersten Serie strahlt er 7000 - 8000 r in den Tumor direkt ein. Wenn der Tumor sich nicht vollständig zurückgebildet hat, strahlt er 6 - 8 Wochen später, nach Abklingen der exsudativen Dermatitis, nochmals 4000 - 5000 r ein. Auch WERNSDÖRFER (123) wendet die reine Strahlentherapie an, da er eine Fünfjahresheilungsziffer von 52 % für das Stadium I und 14 % für das Stadium II erreichen konnte. Nach ihm ist mit einem Unsicherheitsfaktor bei der alleinigen klinischen Diagnose von 31 % zu rechnen. SODER und OTT (102) und GARTMANN (29) usw. befürchten aber, daß die Neubildung von Geschwulstelementen in der Tiefe trotz Anwendung gezielter und höchster Strahlendosen weiter geht. RHODE und WISKEMANN (85) konnten nach fraktionierter Kleinvolumenbestrahlung menschlicher Melanome bis insgesamt 12000 r aus dem bestrahlten Gewebe noch melaninbildende Zellen in der Gewebekultur zum Anwachsen bringen. Einen weiteren Nachteil sehen GREITHER (36), GRÜNEBERG (38), BARTELHEIMER und MAURER (10) in der Möglichkeit, daß die Strahlen eine Traumatisierung des Melanoms bewirken und damit eine Metastasierung provozieren können.

c. Zur Strahlentherapie kombiniert mit chirurgischem Vorgehen

Die Strahlentherapie kombiniert mit chirurgischem Vorgehen wenden ANDREEV (6), HERZBERG (43), HOFMANN (48), KRETZSCHMAR (62), MIESCHER (68), NIKOLOWSKI (71), SANTLER (89), SCHUERMANN (95), SINNER (98), SZODORAY (115), TAPPEINER (116) und TEUBNER (117) an. Meist werden der Primärtumor mit 3000 - 5000 r und eventuell auch die regionären Lymphknotenstationen vorbestrahlt. Sodann erfolgt die operative Entfernung des Resttumors, der sich eine Nachbestrahlung bis 12000 r (SCHUERMANN (95)) anschließt.

NIKOLOWSKI (71) ist für die Deckung des Hautdefektes mit Rotations- oder Vollhautlappen, um den Patienten nicht mit der langsamen Heilung der Ulceration zu belästigen und zur Unterdrückung entzündlicher und reparativer Abläufe im Tumorbett, die auf eventuell dort noch vorhandene Melanomzellen provokatorisch wirken können.

d. Zur Behandlung mit Zytostatika

GARTMANN (29) erzielte vorübergehende Besserungen bei Metastasen mit Trenimon, Colchizin und Triäthylphosphoramid. Auch SINNER (98) fand bei Behandlung mit Phosphoramiden in vereinzelten Fällen eine lebensverlängernde Wirkung.

GARTMANN (29) hatte mit den Zytostatika Äthylurethan, Endoxan, Dimitan, Mitomen, Trimitan und TAPPEINER (116) mit Bayer E39 und Bayer A139 keinen Erfolg. NIKOLOWSKI (71) beobachtete sogar, daß durch zytostatische Medikamente der deletäre Ablauf noch beschleunigt wurde. Dies unterstreicht die Vorstellung, daß bei der Melanomalignomkrankheit jede eingreifende Störung ein Manifestwerden bereits ortsständig vorhandener Tumorzellen induziert bzw. auch weitere Absiedelungsvorgänge stimulieren kann. Deshalb wendet er Zytostatika nur im Stadium III an.

Vor allem STEHLIN (108 und 109) und Mitarbeiter haben die Perfusion mit Phenylalanine mustard, Metaphenylalanine mustard, Mithramycin (PA-144) und Aktinomycin D erprobt. Sie verlangen, daß die Perfusion nur unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen als zusätzliche Therapie angewandt wird, da es zu Hautablösungen und Nekrosen kommen kann. Den Hauptwert dieser zusätzlichen Perfusionsbehandlung sehen die Autoren in der klaren Verminderung der großen Amputationen. Auch CADE (15), WINDEYER (126) und RYAN (87) wenden die Perfusion mit Phenylalanine mustard (PAM), Triäthylmethiophosphoramid (TSPA), Nitrogen mustard und seinen Derivaten Leukeran, Degranol, Melphelan, sowie Methotrexat, Aktinomycin D, R48 und CB1348 an. Sie glauben damit die Zirkulation der Tumorzellen im Blut aufhalten zu können.

e. Zur sonstigen Therapie

Andere Methoden der Therapie, die in der Literatur vorgeschlagen oder beschrieben wurden, brachten jedoch keine eindeutigen Ergebnisse.

aa. Impfung mit Tollwutvaccine (PACK (74)),

bb. Hormontherapie (SINNER (98) und CHARALAMBIDIS (17)),

1. direkte (Östrogene, Antrogene, Corticosteroide)

2. indirekte: bilaterale Gonadektomie, bilaterale Nebennierenexstirpation, Hypophysektomie (BAUER), Hypophysenspickung mit Au^{198} oder Y^{90} oder Hypophysenbestrahlung (METZ)

3. Interruption

cc. Behandlung mit laufenden kleinen Vollbluttransfusionen jugendlicher Spender hat klinischen Nachprüfungen auch nicht standgehalten (SCHREUS (92) und KLOSTERMANN (56)).

3. Diskussion der Therapieergebnisse

a. In der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen

Als Grundlage für den Behandlungserfolg wurde die 5-Jahres-Symptomfreiheit angenommen. Interkurrent an einer anderen Krankheit Verstorbene und ein verschollener Patient wurden als Mißerfolge gerechnet, sofern sie nicht fünf Jahre symptomfrei überlebt haben.

29 unserer 44 Patienten sind auswärts vorbehandelt worden, davon mindestens 13 inadäquat, z. B. durch langdauernde Behandlungsversuche mit Salben, Probeexcisionen, Entfernung des Primärtumors nicht im Gesunden, Excisionen und Ausbrennungen ohne histologische Untersuchung.

Sieben Patienten (6, 17, 19, 20, 22, 24, 44) zeigten Rezidive in den Narben; dies entspricht 16 %. FORTNER (25) gab in seinem Bericht die lokalen Rezidive mit 12 % an.

Es leben 17 Patienten (38,7 %), 26 Patienten sind verstorben und ein Patient verschollen (61,3 %) (s. Tab. 35 und 36).

Acht Patienten (25,8 %) (s. Tab. 33) haben fünf Jahre überlebt. Davon leben zwei Patientinnen (6, 14) seit fünf Jahren, eine Patientin (21) seit sechs Jahren und eine Patientin sogar seit sieben Jahren metastasenfrei.

Zwei Patienten starben nach fünf Jahren und zehn Monaten (22) bzw. fünf Jahren und einem Monat (28) an Metastasen. Ein Patient (34) verstarb sieben Jahre später an Kreislaufversagen kurz nach einer wegen Melanommetastasen vorgenommenen Lungenresektion. Eine Patientin (43) erlag zwölf Jahre später einer allgemeinen Metastasierung (s. Abb. 7).

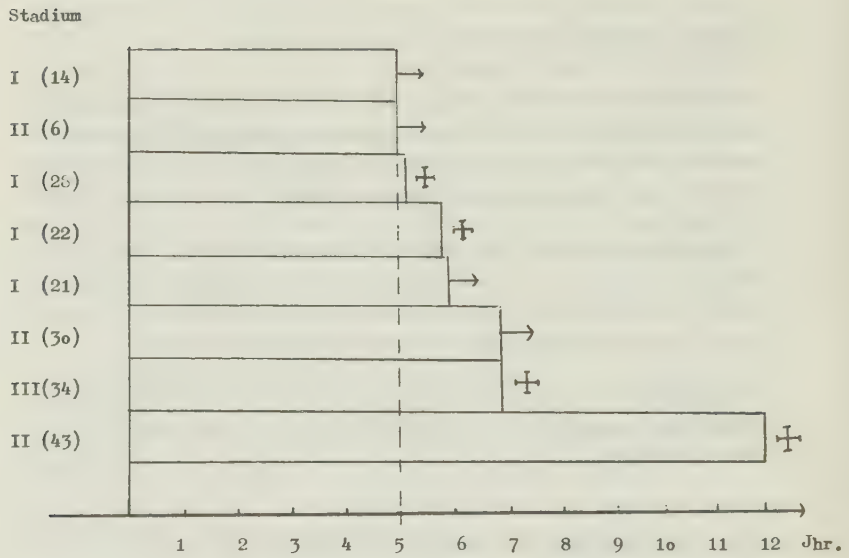


Abb. 7: 5-Jahres-Überlebenszeit der acht Patienten

Bei allen Therapieformen zusammen betrug die 5-Jahres-Überlebenszeit (s. Tab. 33) für das

Stadium I 40 %,

Stadium II 18,8 %,

Stadium III 20 %,

insgesamt 25,8 %.

Es ist unmöglich, an Hand dieser kleinen Zahl von 44 Patienten die einzelnen Therapieformen mit ihren Therapieerfolgen gegenüberzustellen.

Stadium	Gesamtanzahl	lebende	tot	verschollen	5-Jahres-Überlebenszeit	Prozent
I	19	11	7	1	4	40 %
II	20	6	14	-	3	18,8 %
III	5	-	5	-	1	20 %
insgesamt	44	17	26	1	8	25,8 %

Tab. 33: Fünfjahresüberlebenszeit, aufgeteilt nach Stadien

Die Prozentzahlen sind deshalb so hoch, weil sie auf nur 31 Patienten gerechnet sind. Die übrigen 13 Patienten (4, 5, 11, 12, 18, 25, 32, 33, 35, 37, 38, 41, 42) leben noch, und ihre Behandlung liegt noch keine fünf Jahre zurück. Diese 13 Patienten setzen sich aus neun Patienten des Stadiums I (4, 5, 11, 12, 18, 32, 33, 35, 38) und vier Patienten des Stadiums II (25, 37, 41, 42) zusammen.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 27 Monate = zwei Jahre und drei Monate.

Lokalisation	Gesamt-anzahl	Anzahl der Patienten, deren Behandlung schon 5 Jahre zurück-liegt	Anzahl der Patienten mit 5-Jahresheilung	Prozent
untere Extremität	21	12	6 (6, 21, 22, 28, 30, 43)	50 %
Kopf und Hals	6	6	1 (14)	16,7 %
Stamm	10	7	1 (34)	14, 3 %
obere Extremität	4	4	-	
sonstige Lokalisation	3	2	-	

Tab. 34: Fünfjahresüberlebenszeit, aufgeteilt nach Lokalisationen

Von den zwölf Patienten mit malignem Melanom der unteren Extremität, deren Behandlung schon über fünf Jahre zurückliegt, haben 50 % fünf Jahre überlebt; 16,7 % der Patienten mit malignem Melanom des Kopfes und Halses und 14,3 % mit malignem Melanom des Stammes haben auch fünf Jahre überlebt. Die untere Extremität hatte somit die besten Heilerfolge (s. Tab. 34).

Wenn es auch so aussieht, als hätten Stadium I, II und III die gleichen Heilergebnisse, so muß darauf hingewiesen werden, daß sich die Stadieneinteilung auf den Erkrankungszustand zum Zeitpunkt des ersten Besuches in unserer Klinik bezieht und die Überlebenszeit von der ersten histologischen Bestätigung des malignen Melanoms aus berechnet wurde.

Pat.-Nr.	1. Auftreten	1. Behandlung durch Hausarzt oder auswärtiges Krankenhaus	1. Behandlung durch die Universitätsklinik Erlangen					
			Excision	Lymphknoten-ausräumung	Bestrahlung	keine Therapie	Rezidivbehandlung	Überlebensjahr
4	Sommer 64	-	Okt. 64 +	-	-	-	-	1 2/12
5	1961	PE Okt. 61 +	Feb. 62 ∅	März 62 ∅	-	-	-	4 2/12
6	1960	E 60 +, 63 +, Bestr.	-	Jan. 64 +	-	-	März 64 +	5
11	Feb. 64	-	Apr. 64 +	Apr. 64 +	-	-	-	1 9/12
12	Juli 63	-	Aug. 63 +	Sep. 63 ∅	-	-	-	5/12
14	1960	E Feb. 61 +	Feb. 61 ∅	Feb. 61 ∅	-	-	-	5
18	1962	-	Oberschenkel-Amputation Juli 64 +	-	-	-	-	1 5/12
21	1959	PE, E, Lymphknoten-ausräumung 60 +	Jan. 64 ∅	-	-	-	-	6
25	-	Enukleation 62 +	-	-	-	Mai 63	-	3
30	Jan. 59	E Jan. 59 +	-	-	Feb. 59	-	-	7
32	März 63	-	Apr. 63 +	-	-	-	-	2 9/12
33	Dez. 64	-	Mai 63 +	Juni 63 ∅	-	-	-	8/12
35	Ende 64	-	Juli 63 +	Juli 63 ∅	-	-	-	6/12
37	Ende 64	-	Jan. 63 +	März 63 +	-	-	Okt. 63 +, Bestr.	11/12
38	Frühj. 64	E Sommer 64 +	-	Nov. 64 ∅	Dez. 64	-	-	1
41	1962	PE Aug. 63 +	Aug. 63 +	Sep. 63 +	Aug. 63	-	-	5/12
42	Nov. 64	-	Apr. 63 +	Apr. 63 +	Apr. 63	-	-	7/12

Tab. 33: Zeitpunkt und Ort der Behandlung und Überlebenszeit der 17 noch lebenden Patienten

PE = Probeexcision
E = Excision
+ = malignes Melanom mit histologischer Bestätigung
∅ = der histologische Befund war negativ

Pat.-Nr.	1. Auftreten	1. Behandlung durch Hausarzt oder auswärtiges Krankenhaus	1. Behandlung durch die Universitätsklinik Erlangen: Excision	Lymphknoten-ausräumung	Bestrahlung	keine Therapie	Rezidiv-Excision	Rezidiv-Lymphknoten-Ausräumung	Rezidiv-Bestrahlung	gestorben nach Jahren
1	1962	PE, E, Bestr. 62 +	-	-	-	Jan. 63	-	-	-	3
2	1947	Bestr. 47	-	-	Jan. 48	-	-	-	-	1
3	1947	E 47 (keine Hist.)	-	-	-	-	Aug. 48 +	Aug. 48 +	Sep. 48	4/12
7	1956	-	Nov. 57 +	-	-	-	-	-	-	1/12
8	Herbst 64	E März 65 +	-	-	-	Aug. 65	-	-	-	10/12
9	1944	Bestr. 44 u. 46	Sep. 48 +	Sep. 48 +	-	-	-	-	-	4 11/12
10	Aug. 50	-	Nov. 50 +	-	-	-	-	-	-	?
13	1948	-	Feb. 48 +	-	-	-	-	-	-	4/12
15	Jan. 62	E Feb. 62 +	-	Apr. 62 ∅	-	-	März 62 +	-	-	3 5/12
16	1948	E Ende 49 +	-	-	-	-	Apr. 50 +	-	-	2
17	Dez. 60	-	Jan. 61 +	Jan. 61 ∅	-	-	-	-	-	10/12
19	Juni 61	E 62 +	-	-	-	-	März 62 +	März 62 ∅	-	11/12
20	-	E 59 (keine Hist.)	-	-	-	-	Apr. 62 +	Apr. 62 +	-	1 1/12
22	1959	-	Sep. 59 +	-	-	-	-	-	-	5 10/12
23	1958	E 58 +	-	-	-	1959	-	-	-	1
24	-	E Jan. 61 + E u. Lkn. Apr. 61 +	-	-	-	-	-	Nov. 62 +	-	1 11/12
26	-	E 59 +	-	-	-	Nov. 61	-	-	-	2
27	1943	-	Juli 48 +	-	Juli 48	-	-	-	-	9/12
28	1955	-	Mai 56 ∅	-	Mai 56	-	Jan. 61 +	-	-	5 1/12
29	1959	E Apr. 59 (Keine Hist.)	-	Mai 59 +	Mai 59	-	-	-	-	1/12
31	1960	Ku. Bestr. Sep. 60 +	Juli 61 ∅	-	-	-	-	-	-	1
34	1955	E 55 (keine Hist.)	-	-	-	-	Mai 62 +	-	-	7
36	-	E 61 (keine Hist.)	-	Okt. 61 +	-	-	-	Juli 62 +	Aug. 62	2 3/12
39	1959	E 61 +	-	-	-	-	Jan. 62 +	Juli 62 +	-	1 4/12
40	Nov. 63	E Nov. 63 +	-	-	-	Mai 64	-	-	-	1 3/12
43	1953	E 53 + u. Nov. 63 +	-	-	-	-	Aug. 64 + Jan. 63 +	-	-	12
44	1962	-	März 62 +	März 62 +	-	-	Schultergürtel-Amputation Feb. 63	-	-	2 3/12

Tab. 36: Zeitpunkt und Ort der Behandlung und Überlebenszeit der 26 Toten und des einen Verschollenen

PE = Probeexzision
E = Excision
+ = malignes Melanom mit histologischer Bestätigung
∅ = der histologische Befund war negativ

Wegen der geringen Zahl und der oftmals erfolgten primären auswärtigen Behandlung ist kein Vergleich zwischen primär chirurgischen und primär radiotherapeutischen Maßnahmen möglich.

Obwohl die kleine Zahl von 44 Fällen eine Verallgemeinerung unserer Ergebnisse nicht zuläßt, ist doch die Tatsache nicht von der Hand zu weisen, daß in über 70 % die Therapie keine dauernde Heilung bringen konnte. Die Voraussetzungen für eine Besserung der Behandlungsergebnisse liegen in der engen Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Strahlentherapeuten und Dermatologen und in der Früherfassung. Sie hängen ab von der prophylaktischen Entfernung der Naevi der Hand, der Sohle und des Genitale vor der Pubertät, da sie fast immer intraepidermale und komplexe Naevi sind und chronischer Traumatisierung ausgesetzt sind, sowie von der frühzeitigen Behandlung der Melanosis circumscripta praeblastomatosa und des malignen Melanoms vor dem Auftreten von Metastasen.

b. Behandlungserfolge in der Literatur

Die Behandlungserfolge sind nach den verschiedenen Therapiearten aufgeteilt:

1. chirurgisch (s. Tab. 37)

2. strahlentherapeutisch (s. Tab. 38)

3. chirurgisch und strahlentherapeutisch (s. Tab. 39)

Der Vergleich von Erfolgsstatistiken stößt auf große Schwierigkeiten, da das Ergebnis abhängig ist:

aa. vom Stadium

bb. von der Lokalisation des Primärtumors:

1. Kopf und Hals haben eine bessere Prognose (ALLEN und SPITZ (4), BLOCK (13), CHARALAMBIDIS (17), JÄNISCH (52), MIESCHER (67), SCANLON (90))

2. Die untere Extremität hat eine bessere Prognose als der Stamm (FORTNER (26), PRIESCHING (81))

3. Augenmelanome zeigen den besten Therapieerfolg (JÄNISCH und SCHULZE (52))

cc. vom Geschlecht; Frauen zeigen einen besseren Therapieerfolg als Männer (ALLEN und SPITZ (4), CHARALAMBIDIS (17), FORTNER (26), PACK (74), PRIESCHING (81), SANTLER (89)). BLOCK (12) und JÄNISCH (52) glauben, daß das Heilergebnis unabhängig vom Geschlecht sei.

dd. vom Alter; BLOCK (12), GREITHER (36), JÄNISCH (52) und SCANLON (90) glauben, daß das maligne Melanom bei älteren Personen bösartiger verläuft.

ee. vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns.

ff. von der Pigmentation; JÄNISCH und SCHULZE (52) fanden, daß die pigmentarmen malignen Melanome der Haut eine signifikant bessere Prognose als die pigmentreichen haben.

Erwähnenswert finde ich, daß BAKER (9) von einem und SUMNER (112) von zwei Patienten berichten, bei denen Rezidive nach histologisch gesichertem malignem Melanom auftraten, und die sich spontan vollkommen zurückbildeten. Die englische Fachliteratur erwähnt seit 1900 die Rückbildung bei zwölf Personen.

Autor	Jahr	Zahl	Stadium	5-Jahre-Symptom-Freiheit %	Bemerkungen
SODER u. OTT (102)	1960	130	I,II,III	40	
SOUTHWICK (103)	1962	147	I,II,III	37,4	
BLOCK (13)	62/63	217	I,II,III	17,5	ohne Augenmelanome
MCSWAIN (66)	1964	203	I,II,III	28,9	
FORTNER (25)	1964	206	I,II,III	33,5	nur untere Extremität
CHARALAMBIDIS (17)	1962	170	I,II	42,3	
CONLEY (18)	1963	116	I,II	42	nur Kopf und Hals
FORTNER (26)	1965		I,II	35,2	
CHARALAMBIDIS (17)	1962		I	74,8	
FORTNER (25)	1964	39	I	78,7	
FORTNER (26)	1965	85	I	55,2	

Tab. 37: Vergleich der 5-Jahres-Symptomfreiheit bei rein chirurgischer Therapie

Autor	Jahr	Zahl	Stadium	5-Jahres-Symptom-Freiheit %	Bemerkungen
WERNSDÖRFER (123)	1960		I	52	keine histologische Diagnose
HELLRIEGEL (42)	1962	165	I	62	
WERNSDÖRFER (123)	1960		II	14	
HELLRIEGEL (42)	1962	94	II	23	

Tab. 38: Vergleich der 5-Jahres-Symptomfreiheit bei reiner Strahlentherapie

Autor	Jahr	Zahl	Stadium	5-Jahres-Symptom-Freiheit %	Bemerkungen
SYLVEN (113)	1948		I,II,III	23,7	
SINNER (98)	1962	145	I,II,III	21,8	mit Augenmelanom
KORTING (60)	1963	69	I,II,III	9	
OLSEN (73)	1964	242	I,II,III	36	
CADE (15)	1961		I,II	24,8	
MIESCHER (68)	1960	97	I	65,2	
POPPE (80)	1960	47	I	59	
CADE (15)	1961	226	I	40	
ANDREEV (6)	1961	63	I	73	
SINNER (99)	1963		I	50	
MIESCHER (68)	1960	37	II	11,8	
POPPE (80)	1960	83	II	9,6	
ANDREEV (6)	1961	38	II	21	
SINNER (99)	1963		II	10	
POPPE (80)	1960	25	III	4	
SINNER (99)	1963		III	-	

Tab. 39: Vergleich der 5-Jahres-Symptomfreiheit bei kombinierter (Strahlen und Chirurgie) Behandlung

4. Todesursachen

Bei den 22 Patienten (1, 2, 3, 7, 8, 9, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 29, 31, 36, 39, 40, 44), die innerhalb der 5-Jahresgrenze starben, waren 19mal die Melanomerkrankung mit ihrer allgemeinen Metastasierung und dreimal (7, 15, 31) ein Kreislaufversagen - eine Mitverantwortlichkeit des malignen Melanoms ist bei allen Dreien nicht ausschließbar - die Todesursache.

Von den vier Patienten (22, 28, 34, 43), die die 5-Jahresgrenze erreichten, verstarben drei Patienten (22, 28, 43) am Melanom und nur einer (34) am Kreislaufkollaps, d. h. daß insgesamt 22 Patienten am malignen Melanom starben.

C. Zusammenfassung

1. Untersucht wurde die Melanomerkrankung an den 44 Patienten vom Jahre 1948 - 1965 der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, an Hand der Anamnese, des klinischen Verlaufes und der Ansprechbarkeit auf die verschiedenen Therapiearten (s. Abb. 1 und Tab. 2).

2. Die verschiedenen Diagnostizierungsmöglichkeiten wurden diskutiert, da ein frühzeitiges Erkennen und Eingreifen vor Auftreten von Metastasen die wichtigste Voraussetzung für einen Dauererfolg ist.

Bei unseren Patienten war in 97,7 % die Erkrankung durch die Histologie und in 2,3 % durch den klinischen Verlauf bestätigt.

3. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der 19 Patienten des Stadiums I, der 20 Patienten des Stadiums II und der fünf Patienten des Stadiums III betrug 48,5 Jahre (s. Abb. 2 und Tab. 3 u. 8).

68,2 % der Patienten erkrankten zwischen dem 30. und 59. Lebensjahr (s. Tab. 6).

Der jüngste Patient war gerade 20 Jahre, der älteste 82 Jahre alt.

4. Die Geschlechtsverteilung betrug 1,93 ♀ : 1 ♂ (s. Tab. 4)

5. Das maligne Melanom war mit 47,7 % an der unteren Extremität am häufigsten lokalisiert.

6. Bei 63,6 % bestanden vorher braune bis schwarze Läsionen; 36,4 % gaben eine farblose Hautveränderung an und bei 29,5 % entstand das maligne Melanom aus vorher unveränderter Haut.

7. Als Ursachen der malignen Entartung werden das Trauma, die Entgleisung des Melaninstoffwechsels, sowie hormonelle Einflüsse und Sonnenbestrahlung diskutiert.

8. Es wird auf die Therapie eingegangen, wobei die zweckmäßigste Behandlungsmaßnahme entsprechend dem heutigen Stand der Erkenntnis die dreidimensionale Excision weit im Gesunden ist (s. Tab. 19 - 32) mit zusätzlicher Entfernung der regionären Lymphknoten.

Mit Trenimon, Proresid Sandoz, Methotrexat und Endoxan konnten keine wesentlichen Erfolge erzielt werden.

9. 25,8 % haben fünf Jahre überlebt (s. Abb. 7).

10. Das maligne Melanom der unteren Extremität hat mit 50 % 5-Jahresheilung die beste Prognose (s. Tab. 34)

11. Die mittlere Überlebenszeit bei Frauen und Männern betrug zwei Jahre und drei Monate.

12. Das maligne Melanom ist tödlicher als andere Carcinome. Die Todesursache war bei 52,3 % eine generalisierte Metastasierung; 9,1 % starben an Kreislaufversagen (die Melanombeteiligung ist nicht auszuschließen) und 38,6 % leben noch - allerdings nur 9,1 % seit fünf Jahren.

D. Literaturverzeichnis

1. ABELL, M. R.:
Primary melanoblastoma of the uterine cervix.
Amer. J. clin. Path. 36, 248 - 255, 1961.

2. ALBRIGHT, Edwin C.:
Malignant melanoma following bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome.
J. clin. Endocr. 93 - 99, 1962

3. ALLEN, Arthur C.:
A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas.
Cancer 2, 28 - 56, 1949.

4. ALLEN, C. and SPITZ, S.:
Histogenesis and clinicopathologic correlation of nevi and malignant melanomas.
Arch. Derm. Syph. (Chicago) 69, 150, 1954.

5. AMAR, Arjan D.:
Metastatic melanoma of the bladder.
J. Urol. (Baltimore) 92, 198 - 200, 1964.

6. ANDREEV, Vladimir Ch. und KRISTEV, Borislav M.:
Über die Behandlung der malignen Melanome im Hinblick auf Lokalisation und Entwicklungsstadium.
Strahlentherapie 115, 53 - 64, 1961.

7. ARIEL, Irving M. and PACK, George T.:
Treatment of disseminated melanoma with phenylalanine mustard (melphelan) and antogenous bone marrow transplants.
Surgery 51, 583 - 591, 1962.

8. AUSTIN, W. E.:
Melanotic freekle as a precursor of malignant melanoma.
Report of a case.
Canad. J. Surg. 6, 363 - 366, 1963.

9. BAKER, Harvey W.:
Spontaneous regression of malignant melanoma.
Amer. Surg. 30, 825 - 829, 1964.

10. BARTELHEIMER, H. und MAURER, H. J.:
Diagnostik der Geschwulstkrankheiten.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1962.

11. BARTSCH, Werner M.:
Primäre maligne Melanome des Ösophagus.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 202, 427 - 440, 1961.

12. BLOCK, George E. and HARTWELL jr., Shattuck W.:
Malignant melanoma: a study of 217 cases. I. Epidemiology.
Ann. Surg. 154, Suppl. 74 - 87, 1961.

13. BLOCK, George E. and HARTWELL jr., Shattuck W.:
Malignant melanoma: a study of 217 cases.
II. Treatment effect.
Ann. Surg. 154, Suppl. 88 - 101, 1961

14. BLOCK, George E. and HARTWELL jr., Shattuck W.:
Malignant melanoma: Study of 217 cases.
I. Epidemiology,
II. Treatment Effect.
The Year Book of Cancer 60 - 61, 1962/63.

15. CADE, Sir Stanford:
Malignant melanoma.
Ann. roy. Coll. Surg. Engl. 28, 331 - 366, 1961.

16. CHAOUL, H. und GREINEDER, K.:
Die Behandlung des malignen Melanoms mit Röntgen-Nahbestrahlung.
Strahlentherapie 56, 40 - 49, 1936.

17. CHARALAMBIDIS, Panayotis H. and PATTERSON, W. Bradford:
A clinical study of 250 patients with malignant melanoma.
Surg. Gynec. Obstet. 115, 333 - 341, 1962.

18. CONLEY, John J. and PACK, George T.:
Melanoma of the head and neck.
The Year Book of Cancer 29 - 31, 1963/64.

19. DAS GUPTA, T. and BRASFIELD, R.:
Metastatic melanoma - A clinicopathological study.
Cancer 17, 1323 - 1339, 1964.

20. DAS GUPTA, T. and MCNEER, G.:
The incidence of metastasis to accessible lymph nodes from melanoma of the trunk and extremities. - Its therapeutic significance.
Cancer 17, 897 - 911, 1964.

21. DAVIS, Galen H. and ZOLLINGER, Richard W.:
Metastatic melanoma of the stomach.
Amer. J. Surg. 99, 94 - 96, 1960.

22. DELACRETAZ, J. und JAEGER, H.:
Die Melanome (die malignen Melanome).
Dermatologie und Venerologie Band IV,
herausgegeben von Gottron und Schönfeld.
Verlag Georg Thieme Stuttgart 1960.

23. FISCHER, H.:
Zur Verlaufsform des Melanoms.
Med. Welt 2259 - 2263, 1962.

24. FORTNER, J. G.:
Factors in the treatment of melanoma.
Med. Clin. N. Amer. 45, 643 - 659, 1961.

25. FORTNER, Joseph G., BOOHER, Robert J., PACK, George T.:
Results of groin dissection for malignant melanoma in 220 patients.
Surgery 55, 485 - 494, 1964.

26. FORTNER, Joseph G., DAS GUPTA, Tapas, MCNEER, Gordon:
Primary malignant melanoma of the trunk. An analysis of 194 cases.
Ann. of Surg. 161, 161 - 169, 1965.

27. FREY, E. und ROOS, B.:
Malignes papilläres primäres Melanom der Hypophysengegend.
Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 99, 105 - 108, 1963.

28. GARTMANN, H.:
Naevus und Melanom.
Bemerkungen zur gleichnamigen Arbeit von Th. Schreus.
Hautarzt 12, 419 - 424, 1961.

29. GARTMANN, H.:
Zur Klinik und Therapie der Melanome.
Med. Welt 574 - 583, 1962.

30. GARTMANN, H.:
Das problastomatöse Stadium des Melanoms.
Aesthet. Med. 11, 201 - 206, 1962.

31. GARTMANN, H.:
Pigmentzellgeschwülste der Haut.
Teil I. Allgemeine Problematik.
Fortschr. Med. 81, 365 - 368, 1963.

32. GARTMANN, H.:
Pigmentzellgeschwülste der Haut.
Teil II. Klinische Problematik.
Fortschr. Med. 81, 395 - 400, 1963.

33. GARTMANN, H.:
Welche Hautveränderungen sind verdächtig auf ein Melanom anzusehen?
Chir. Prax. 8, 323 - 332, 1964.

34. GARTMANN, H.:
Traumatische Faktoren bei der Melanomentstehung?
Münch. med. Wschr. 106, 46, 2086 - 2091, 1964.

35. GEORGE, Phyllis A., FORTNER, Joseph G., PACK, George T.:
Melanoma with pregnancy; a report of 115 cases.
Cancer 13, 854 - 859, 1960.

36. GREITHER, A.:
Naevus und malignes Melanom.
Chir. Prax. 6, 581 - 590, 1962

37. GREITHER, A.:
Naevus und malignes Melanom.
Internistische Prax. 3, 303 - 312, 1963.

38. GRÜNEBERG, Th. und EGGELING, E. M.:
Tiefe Vereisung zur Sicherung der elektrochirurgischen Behandlung.
Hautarzt 12, 181 - 183, 1961.

39. GUISS, Lewis W. and MACDONALD, Ian:
The role of radical regional lymphadenectomy in treatment of melanoma.
Amer. J. Surg. 104, 135 - 142, 1962.

40. HARTL, H.:
Zur Kenntnis der Melanoblastome der weiblichen Genitalorgane.
Zbl. Gynäk. 84, 1093 - 1096, 1962.

41. HELLRIEGEL, Werner:
Das klinische Bild und die Heilungsaussichten des malignen Melanoms.
Strahlentherapie 111, 510 - 524, 1960.

42. HELLRIEGEL, Werner:
Strahlentherapeutische Fortschritte und Ergebnisse bei malignen Melanomen der Haut.
Strahlentherapie 118, 213 - 225, 1962.

43. HERZBERG, J. J.:
Neuere morphologische Aspekte des malignen Melanoms.
Arch. klin. exp. Derm. 215, 287 - 306, 1962.

44. HESS, F.:
Der Wert der Infrarotphotographie bei der Beurteilung maligner Melanome.
Hautarzt 11, 294 - 297, 1960.

45. HESS, P. und HESS, D.:
Das Melanomproblem in neuer Sicht.
Strahlentherapie 119, 486 - 497, 1962.

46. HILARIS, B. S., RABEN, M., CALABRESE, A. S., PHILLIPS, R. F., HENSCHKE, U. K.:
Value of radiation therapy for distant metastase from malignant melanoma.
Cancer 16, 765 - 773, 1963.

47. HIRANO, Asaro and CARTON, Charles A.:
Primary malignant melanoma of the spinal cord.
J. Neurosurg. 17, 935 - 944, 1960.

48. HOFMANN, W.:
Behandlungsprobleme des Melanozytoblastoms.
Dtsch. Gesundh. Wes. 19, 1441 - 1443, 1964.

49. HOLCIK:
Trauma und Lokalisation bösartiger Tumore.
Derm. Wschr. 149, 378 - 381, 1964.

50. HSÜ, Ch'ang-wen, WU, Sung-Ch'ang und CH'EN, Ch'i-san:
Melanoma of the lung.
Clin. med. J. 81, 263 - 266, 1962.

51. JADASSOHN, J.:
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Ergänzungsband III, 1. Bearbeitung von Cottini G. B.
Verlag Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg 568 - 657, 1963.

52. JÄNISCH, W. und SCHULZE, B.:
Vergleichende Untersuchungen über die Malignität der
Melanocytoblastome des Auges und der Haut.
Arch. klin. exp. Derm. 217, 60 - 70, 1963.

53. JERNSTRÖM, Paul und MUFFLY, H. Mac.:
Malignant melanoma of the ovary.
Amer. J. clin. Path. 32, 557 - 561, 1959.

54. KÄRCHER, K. H.:
Moderne Strahlenbehandlung der Melanome.
Med. Welt 583 - 584, 1962.

55. KIEL, Frank W., STARR, Leonard B., HANSEN, James L.:
Primary melanoma of the spinal cord.
J. Neurosurg. 18, 616 - 629, 1961.

56. KLOSTERMANN, G. F. und LIEBESKIND, H.:
Melanombehandlung mit jugendlichem Blut.
Derm. Wschr. 147, 656 - 663, 1963.

57. KLUNKER, W. und JÄGGI-LANDOLF, W.:
Beitrag zur Mortalitätsstatistik des malignen Melanoms in
der Schweiz.
Schweiz. med. Wschr. 96, Nr. 9, 278 - 281, 1966.

58. KÖRBLER, Juraj und FRANK, Pavao:
Zur Strontiumtherapie der Augenmelanome.
Strahlentherapie 116, 227 - 230, 1961.

59. KORTING, G. W.:
Über Klinik und Therapie der Melanome.
Dtsch. Ärztebl. (Ärztl. Mitt.) 61, 367 - 380, 1964.

60. KORTING, G. W.:
Über Klinik und Therapie der Melanome.
Dtsch. Ärztebl. (Ärztl. Mitt.) 61, 455 - 461, 1964.

61. KRAHL, P.:
Beobachtungen von Melanomerkrankungen an der Hals-Nasen-Ohrenklinik Heidelberg.
Med. Welt, 585, 1962.

62. KRETZSCHMAR, Erwin und SCHWARZER, Rudolf:
Das maligne Melanom.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 200, 152 - 164, 1960.

63. MAIER, W.:
Naevus und Melanom bei Kindern und Jugendlichen.
Langenbecks Archiv 296, 455 - 460, 1960/61.

64. MANUS, Klaus-J. und LEDERBOGEN, Kl.:
Spätrezidiv eines Melanomalignoms des Auges.
Med. Klinik 56. Jhr. Band II, 49, 2081 - 2085, 1961.

65. MCGOVERN, V. J. and MACKIE, B. S.:
The relationship of solar radiation to melanoblastoma.
Aust. N. Z. J. Surg. 28, 257 - 262, 1959.

66. MCSWAIN, Barton, RIDELL, Douglas H., RIECHIE, Robert E. and CROCKER, Edward E.:
Malignant melanoma. Report of 203 patients.
Ann. Surg. 159, 967 - 975, 1964.

67. MIESCHER, Guido:
Über Diagnose und Therapie der Melanome.
Oncologia (Basel) 13, 164 - 183, 1960.

68. MIESCHER, Guido:
Die Behandlung der malignen Melanome der Haut mit Einschluß der melanotischen Präkanzerose.
Strahlenforsch. u. Strahlenbehandl. (Strahlentherapie, Sonderbd. 46) 2, 25 - 35, 1960.

69. MIODUSZEWSKA, O.:
Hormonal influence on malignant melanoma in vitro.
Bull. Acad. pol. Sci. Sér. Sci. biol. 1o, 447 - 450, 1962.

70. MORSON, B. C. und VOLKSTÄDT, H.:
Malignant melanoma of the anal canal.
J. clin. Path. 16, 126 - 132, 1963.

71. NIKOLOWSKI, W.:
Das Melanom und seine Problematik in der ärztlichen Praxis.
Münch. med. Wschr. 107, 10, 457 - 463, 1965.

72. OCHSNER, Alton sen. and HARPOLE, David H.:
Malignant melanoma.
Its prognosis as influenced by therapy.
Ann. Surg. 155, 629 - 638, 1962.

73. OLSEN, Grete:
Removal of fascia, cause of more frequent metastases of malignant melanomas of the skin to regional lymph nodes.
Cancer 17, 1159 - 1164, 1964.

74. PACK, George T. and MARTIUS, Francisco G.:
Treatment of anorectal malignant melanoma.
Dis. Colon. Rectum 3, 15 - 24, 1960.

75. PACK, George T. and MCGRAW, Thomas A.:
Interscapulomammothoracic amputation for malignant melanoma.
Arch. Surg. 83, 694 - 699, 1961.

76. PAPPENHEIM, Else und BHATTACHARJI, Susanta K.:
Primary melanoma of the central nervous system.
Clinical-pathological report of a case with survey and discussion of the literature.
Arch. Neurol. (Chicago) 7, 101 - 113, 1962.

77. PETERSEN, N. C., BODENHAM, D. C. and LLOYD, O. C.:
Malignant melanomas of the skin. A study of the origin, development, aetiology, spread, treatment and prognosis.
Part. I. Brit. J. plast. Surg. 15, 49 - 94, 1962.

78. PETERSEN, N. C., BODENHAM, D. C. and LLOYD, O. C.:
Malignant melanomas of the skin. II. A study of the origin, development, aetiology, spread, treatment and prognosis.
Brit. J. plast. Surg. 15, 97 - 116, 1962.

79. PISCOL. K. und HOFFMANN, G.:
Das primäre Melanoblastom des Zentralnervensystems.
Unter Berücksichtigung neurochirurgischer Probleme.
Neurochirurgia (Stuttg.) 4, 1 - 26, 1961.

80. POPPE, Hanno:
Klinik und Therapie der fortgeschrittenen Stadien des Melanomalignoms.
Strahlenforsch. und Strahlenbehandl. (Strahlentherapie, Sonderband 46) 2, 3 - 24, 1960.

81. PRIESCHING, A. und WASL, H.:
Zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse bei malignen Melanomen.
Chirurg. 31, 257 – 264, 1960.

82. QUAN, Stuart H., WHITE, Jack E. and DEDDISH, Michael R.:
Malignant melanoma of the anorectum.
Dis. Colon. Rectum 2, 275 - 283, 1959.

83. RAVID, Jakob M. and ESTEVES, José A.:
Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose.
Arch. Otolaryng. 72, 431 – 444, 1960.

84. RETIK, Alan B., SABESIN, Seymour M., HUME, Roxane, MALMGREN, Richard A., KETCHAM, Alfred S.:
The experimental transmission of malignant melanoma cells through the placenta.
Surg. Gynec. Obstet. 114, 485 - 489, 1962.

85. RHODE, Bernward und WISKEMANN, Arthur:
Über das Wachstum röntgenbestrahlter Melanomalignome in der Gewebekultur.
I. Versuche am Melanomalignom des Menschen und am Tiermelanom nach Einzeitbestrahlung.
Strahlentherapie 123, 534 - 544, 1964.

86. ROSEN, J. B.:
Secondary malignant melanoma of esophagus and its treatment.
Canad. J. Surg. 5, 442 - 446, 1962.

87. RYAN, Robert F., KREMENTZ, Edward T. and CREECH jr. Oskar:
A new concept in the treatment of malignant melanoma.
Plast. recnstr. Surg. 24, 349 - 356, 1959.

88. SAMELLAS, William and MARKS, Ansel R.:
Metastatic melanoma of the urinary tract.
J. Urol. (Baltimore) 85, 21 - 32, 1961.

89. SANTLER, R.:
Zur Klinik, Therapie und Prognose des Melanomalignoms.
Hautarzt 14, 265 - 270, 1963.

90. SCANLON, Edward F.:
The management of melanomas.
Ind. Med. Surg. 28, 447 - 449, 1959.

91. SCHAUER, A.:
Zur biologischen Verhaltensweise maligner Melanome.
Verh. dtsch. Ges. Path. 218 - 223, 1961.

92. SCHREUS, H. Th.:
Neue Auffassung des Melanomproblems.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 295, 118 - 124, 1960.

93. SCHREUS, H. Th.:
Naevus und Melanom I.
Hautarzt 11, 440 - 444, 1960.

94. SCHREUS, H. Th.:
Naevi und Melanom II.
Krebsforsch. 64, 125 - 136, 1961.

95. SCHUERMANN, H.:
Pigmentierungen der Haut, Naevi, maligne Melanome.
Dtsch. med. Wschr. 31, 1521, 1962.

96. SCHULTZ, Richard C.:
Fatal malignant melanoma in children with giant nevi.
Plast. reconstr. Surg. 27, 551 - 557, 1961.

97. SHAW, Mortimer H.:
Malignant melanoma arising from a giant hairy nevus.
Brit. J. plast. Surg. 15, 426 - 431, 1962.

98. SINNER, Walther:
Beitrag zur Klinik und Therapie der malignen Melanome.
Zürcher Erfahrungen an 145 Fällen. (1919 - 61)
Strahlentherapie 117, 18 - 62, 1962.

99. SINNER, Walther:
Das maligne Melanom, ein sehr bösartiger Hautkrebs.
Umschau 63, 399 - 401, 1963.

100. SINNER, Walther:
Zur Klinik und Diagnose der malignen Melanome.
Oncologia (Basel) 17, 135 - 158, 1964.

101. SODER, E.:
Zum Problem der Melanoblastome.
Operative Behandlung oder Röntgenbestrahlung?
Langenbecks Arch. klin. Chir. 295, 948 - 949, 1960.

102. SODER, Erich und OTT, Gerhard:
Melanoblastome, ihre Bedeutung und Behandlung.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 294, 582 - 601, 1960.

103. SOUTHWICK, Harry W., SLAUGHTER, Danely P., HINKAMPS, Josef F., JOHNSON, Fernly E.:
The role of regional node dissection in the treatment of malignant melanoma.
Arch. Surg. 85, 63 - 69, 1962.

104. SPIER, H. W.:
Zur Differentialdiagnose und Therapie der Hautkarzinome.
Dtsch. med. J. 11, 333 - 336, 1960.

105. STALLARD, H. B.:
Malignant melanoma of the choroid treated with radioactive applicators.
Ann. roy. Coll. Surg. Engl. 29, 170 - 182, 1961.

106. STEHLIN, jr. John S., CLARK jr., R. Lee, SMITH jr., John L. and WHITE, E. C.:
Malignant melanoma of the extremities:
Experiences with conventional therapy; a new surgical and chemotherapeutic approach with regional perfusion.
Cancer 13, 55 - 66, 1960.

107. STEHLIN jr., John S., SMITH jr., J. Leslie, CLARK, R. Lee:
Malignant melanoma: diagnosis and current treatment.
Surg. Clin. N. Amer. 42, 455 - 467, 1962.

108. STEHLIN jr., John S., CLARK, Lee R., VICKERS, William E. and MONGES, Abelardo:
Perfusion for malignant melanoma of the extremities. (Symposium)
Amer. J. Surg. 105, 607 - 614, 1963.

109. STEHLIN jr., John S., CLARK, Lee R.:
Melanoma of the extremities.
Experiences with conventional treatment and perfusion in 339 cases. (Symposium)
Amer. J. Surg. 110, 366 - 383, 1965.

110. STROBEL, Eberhard und OBERLÄNDER, Hans:
Zur Klinik und Therapie der Melanoblastome.
Strahlentherapie 113, 506 - 521, 1960.

111. SUEHS, Oliver W.:
Malignant melanoma of the esophagus.
Ann. Otol. (St. Louis) 70, 1140 - 1147, 1961.

112. SUMNER, Wilbur und FORAKER, Alvan G.:
Spontaneous regression of human melanoma.
Cancer 13, 79 - 81, 1960.

113. SYLVEN, Bengt:
Malignant melanoma of the skin.
Report of 341 cases treated during the years 1929 - 1943.
Acta radiol. Stockh. 32, 33 - 59, 1949.

114. SZALAY, E.:
Zur Frage der malignen Entartung der Pigmentnaevi.
Acta morph. Acad. Sci. hung. 12, 149 - 161, 1963.

115. SZODORAY, L.:
Über einzelne Probleme des Melanoms.
Hautarzt 13, 437 - 443, 1962.

116. TAPPEINER, J. und NOSKO, L.:
Melanomprobleme vom dermatologischen Standpunkt.
Krebsarzt 15, 185 - 193, 1960.

117. TEUBNER, E.:
Zur Klinik des malignen Melanoms.
Chir. Prax. 389 - 398, 1960.

118. TEUBNER, E.:
Primäres Melanom der Lunge.
Chir. Prax. 459 - 460, 1960.

119. TEUBNER, E.:
Das maligne Melanom der Mundschleimhaut.
Chir. Prax. 455 - 458, 1960.

120. VADASZ, Elisabeth und KOVACS, Thomas:
Die Bestimmung des melanophorenstimulierenden Hormons
bei melanoblastomatosem Krankengut.
Arch. Geschwulstforsch. 22, 309 - 314, 1963.

121. VOLKSTÄDT, H.:
Zur Behandlung melanotischer Hauttumore.
Med. Klinik 55, 461 - 464, 1960.

122. WEESE, K.:
Das Melanomproblem.
Dtsch. Gesundh. Wes. 7, 280 - 288, 1965.

123. WERNSDÖRFER, Robert:
Zur Behandlung und Prophylaxe der Hautgeschwülste des malignen Melanoms.
Strahlenforsch. und Strahlenbehandl. (Strahlentherapie, Sonderbd. 46) 2, 43 - 48, 1960.

124. WHITE, L. P., LINDEN, Breslow and HARZFELD:
Studies on melanoma.
The effect of pregnancy on survival in human melanoma.
Amer. med. Ass. 177, 235 - 238, 1961.

125. WILDNER, G. P.:
Zur Häufigkeit des malignen Melanoms.
Eine statistische Analyse von 1629 Fällen der Krebskrankenstatistik der DDR.
Arch. Geschwulstforsch. 22, 71 - 80, 1963.

126. WINDEYER, Brian W.:
The treatment of malignant melanoma of the skin.
Strahlenforsch. und Strahlenbehandl. (Strahlentherapie, Sonderband 46) 2, 36 - 42, 1960.

127. WOLF, Jacob:
Die Lehre von der Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart.
Band I, 176, 1929.

Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen mit malignem Melanom

1.	Achatz Anna	52282
2.	Barthel Minna	1948/1
3.	Bergen Georg	1948/2
4.	Forster Bernadine	49286
5.	Göckin Gertraud	17103
6.	Gradl Ursula	40726
7.	Hauer Anna	57/3760
8.	Heindl Magdalena	58669
9.	Hermann Babette	1948/11
10.	Hese Alfons	1950/14
11.	Hiltl Erika	43428
12.	Hoppe Dieter	59687
13.	Hutzler Kuni	1948/12
14.	Kühn Elisabeth	2750
15.	Kraus Barbara	17854
16.	Kunkel Erich	1950/19
17.	Kuttig Selma	1663
18.	Lang Magdalena	45015
19.	Lippmann Heinz	18615
20.	Mader Hildegard	18846
21.	Mrotzek Babette	52106

22.	Nagel Matthäus	1959/2578
23.	Nisseler Maria	1959/1646
24.	Pauli Edgar	13597
25.	Pförtner Kunigunde	56272
26.	Pilhöfer Katharina	14526
27.	Plank Therese	1948/24
28.	Poppa Herbert	1391
29.	Rank Klara	1242
30.	Rieß Anna	9b 4140/58
31.	Schmidt Karl	7589
32.	Dr. Schmid Magnus	31450
33.	Schloth Luise	56041
34.	Schricker Georg	20206
35.	Schubert Günther	45417
36.	Schulz Erwin	11607
37.	Stettler Georg	52014
38.	Stief Anna	50816
39.	Unger Walburga	15687
40.	Vogel Sophie	44044
41.	Wanzek Anna	59405
42.	Wolf Margarete	54281
43.	Wolf Ursula	47285
44.	Worms Karl	18800

Lebenslauf

Am 27. 4. 1942 wurde ich als drittes Kind des Bankdirektors Hans - Heinrich Baucke, verstorben 1947, und seiner Ehefrau Ursula, geb. Endrich in Breslau geboren.

Nach der Flucht besuchte ich von 1948 - 52 die Volksschule und von 1952 - 61 die Oberrealschule in Kronach. Dort legte ich auch die Reifeprüfung im Juni 1961 ab und begann anschließend das Studium der Medizin an der Universität Erlangen - Nürnberg, an der ich vom ersten bis zum fünften Semester studierte und Vorphysikum und Physikum bestand. Die ersten klinischen Semester studierte ich in München und Innsbruck. 1965 kehrte ich nach Erlangen zurück und beginne nach Abschluß des elften Semesters im Frühjahr 1967 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Vera - Andrea Baucke

Januar 1967 Vera - Andrea Baucke

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990